

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

No 381

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jean DAVID

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 3 Mai 1904, à PARIS (Seine)

LES CRISES NITRITOÏDES
LOCALISÉES

TRAVAIL DU SERVICE DU DOCTEUR MILIAN

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

—
1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jean DAVID

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 3 Mai 1904, à PARIS (Seine)

LES CRISES NITRITOÏDES LOCALISÉES

TRAVAIL DU SERVICE DU DOCTEUR MILIAN

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1935

I. — Professeurs

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	N.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL.
	LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maur. VILLARET
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MOCQUOT
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM.	
BENARD Henri	Pathologie médicale.
BERNARD Et...	Pathologie médicale.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FÉY	Urologie.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART ..	Pathologie chirurgicale
D'ALLAINES.	

MM.	
GAYET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique
JOANNON	Hygiène.
LABBE Henri...	Chimie biologique.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL ..	Obstétrique.
LAROCHE Guy.	Pathologie médicale.

MM.

LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{re} J.)..	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiatrie
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
ORERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-	
DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.

MM.

PIEDELIEVRE .	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale
TROISIER	Pathologie expérimentale
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale

III — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-	
BERT.....	Physiologie.

MM.

LEROUX	Anatomie pathologique
NEVEU-	
LEMAIRE....	Parasitologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ABRAMI	} Clinique médicale.	
ALAJOUANINE .		
AUBERTIN . .		
BRULE		
CHABROL		
CHIRAY		
DONZELOT		
DUVOIR		
HARVIER		
LIAN		
VALLERY-RADOT	}	
(Pasteur).		
SEZARY		

MM.

BASSET	} Clinique chirurgicale	
BROCQ		
CADENAT		
GATELLIER		
HEITZ-BOYER .		
MOURE		
QUENU		
SCHWARTZ		
VELTER		
EGALLE.....		
GUENIOT	} Clinique obstétricale	
LE LORIER.....		
LEVY-SOLAL ..		
METZGER		

V. — Chargés de cours

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PARENTS

A MES COUSINS PILLON

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT

Professeur de Clinique des Maladies

Cutanées et Syphilitiques

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Officier de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu nous faire le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. En témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A NOTRE MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR MILIAN
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Officier de la Légion d'Honneur

Qui a été l'inspirateur de cette thèse, pâle reflet de son enseignement clinique et de ses conceptions pathogéniques si claires et si fécondes. En témoignage de notre très grande reconnaissance pour l'accueil qu'il a bien voulu nous réserver dans son service, et de notre très respectueuse admiration.

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

ANNÉES DE STAGE

1923. MONSIEUR LE PROFESSEUR HARTMANN
1924. MONSIEUR LE PROFESSEUR SERGENT
MONSIEUR LE DOCTEUR BABONNEIX

ANNÉES D'EXTERNAT

1925. MONSIEUR LE DOCTEUR BRODIN
1925-26. MONSIEUR LE PROFESSEUR LECENE
(*in memoriam*)
1926-27. MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD
1927-28. MONSIEUR LE DOCTEUR WEISSENBACH

INTERNAT PROVISOIRE

- 1928-29. MONSIEUR LE DOCTEUR MAGITOT

ANNÉES D'INTERNAT

- 1931-32. MONSIEUR LE DOCTEUR RENÉ BENARD
1932-33. MONSIEUR LE DOCTEUR WEISSENBACH
1933-34. MONSIEUR LE DOCTEUR BABONNEIX
1934-35. MONSIEUR LE DOCTEUR MILIAN

Dont nous avons eu l'honneur
d'être l'interne et qui nous ont té-
moigné leur bienveillance et prodi-
gué leur précieux enseignement.

A NOS MAÎTRES

MESSIEURS LES PROFESSEURS AGRÉGÉS R. TURPIN,
DE GAUDART D'ALLAINES
MESSIEURS LES DOCTEURS PICHON, BASCH, FERNET

A MESSIEURS LES DOCTEURS
A. LEMAIRE, LENORMAND, TAMBARAU

NOS CONFÉRENCIERS D'INTERNAT

PUBLICATIONS ANTERIEURES

1. — LEUCÉMIE AIGUE A MONOCYTES (en collaboration avec MM. Weissenbach, Bourdillon, Martineau). *Le Sang*, 1933. Tome VII, n° 4.
2. — ATROPHIE ARAN-DUCHENNE CHEZ UNE FILLETTE DE 12 ANS (en collaboration avec MM. Babonneix et Maurice Lévy). *Société de Pédiatrie*. Mai 1933.
3. — TUMEURS MÉTASTATIQUES SYMÉTRIQUES EXTENSIVES DE LA PEAU DES RÉGIONS TEMPORALES ET DU CUIR CHEVELU. (en collaboration avec MM. Weissenbach et Martineau). *Bulletin de la Société française de Dermatologie*. Novembre 1933, p. 1448.
4. — ZONA CHEZ UN ENFANT DE 2 ANS. (En collaboration avec MM. Babonneix et L. Périn). *Bulletin de la Société française de Dermatologie*. Décembre 1933, p. 1753.
5. — MYCOSIS FONGOÏDE ; FORME ÉRYTHEMATO-PAPULEUSE EN PLACARDS CIRCINÉS. (En collaboration avec MM. Milian et L. Périn). *Bulletin de la Société française de Dermatologie*. Mai 1934, p. 758.
6. — ERYTHÈME CENTRIFUGE ORTIÉ. UN SIGNE NOSOLOGIQUE. (En collaboration avec M. Milian). *Bulletin de la Société française de Dermatologie*. Juin 1934, p. 913.
7. — SYPHILOME LYMPHADÉNOÏDE DE LA JOUE DROITE. (En collaboration avec M. Milian). *Bulletin de la Société française de Dermatologie*. Juil. 1934, p. 1539.

8. — HÉRÉDO-SYPHILIS DE DEUXIÈME GÉNÉRATION. *Bulletin de la Société française de Dermatologie*. Décembre 1934, p. 1920. Voir aussi (en collaboration avec M. Milian) : HÉRÉDO-SYPHILIS DE SECONDE GÉNÉRATION, *Revue française de Dermatologie*, décembre 1934.
9. — ELÉPHANTIASIS TUBERCULEUX. (En collaboration avec M. Milian). *Bulletin de la Société française de Dermatologie*, février 1935, p. 235.
10. — ATROPHIE CUTANÉE TYPE ÉRYTHROMÉLIE DE PICK SANS ATTEINTE DES MEMBRES. (En collaboration avec M. Milian). *Bulletin de la Société française de Dermatologie*. Février 1935, p. 236.
11. — COLIQUE HÉPATIQUE SURVENUE AU 9^e JOUR, AU COURS D'UN TRAITEMENT PAR LE NOVARSÉNO-BENZOL. (En collaboration avec M. Milian). *Bulletin de la Société française de Dermatologie*. Février 1935, p. 242.
12. — ERYTHRŒDÈME MYASTHÉNIQUE. (En collaboration avec M. Milian). *Revue française de Dermatologie et vénéréologie*. Septembre-octobre 1934, p. 461.

Les Crises Nitritoïdes Localisées

INTRODUCTION

Dans son mémoire initial (1921) sur la crise nitritoïde — qu'il avait déjà décrite pour la première fois en 1911 à la Société Française de Dermatologie, — M. MILIAN établissait d'emblée, à côté d'une étude clinique minutieuse, la pathogénie réelle de l'accident et le traitement qui en découlait rationnellement : l'administration d'adrénaline. Il mettait en évidence l'action toxique élective du 914 sur le système nerveux sympathique et dans certains cas sur les glandes surrénales — dont la physiologie est du reste étroitement liée à celle du sympathique —. Il rapportait déjà quelques cas de crises nitritoïdes localisées à un territoire sympathique limité, où l'on pouvait même, dans certaines observations, retrouver la lésion nerveuse antérieure, expliquant ainsi que des doses de 914 trop faibles pour être toxiques normalement puissent chez de tels sujets, au système sympathique amoindri, déterminer des accidents. De plus, par le fait même que la crise nitritoïde pouvait se manifester sur un territoire nerveux limité, se trouvait écartée l'hypothèse d'un trouble humoral physico-chimique, soutenue par certains auteurs pour expliquer la crise nitritoïde banale ; on ne voit guère, en effet, comment un processus aussi général pourrait déterminer des accidents parfois singulièrement limités.

Depuis cette époque, d'autres cas de crises nitritoïdes localisées ont été publiés — en particulier par M. GOUGEROT — venant renforcer encore cette théorie pathogénique déjà bien solidement établie. Actuellement, après les travaux de divers collaborateurs et élèves de M. MILIAN, elle apparaît comme la seule capable d'expliquer tous les faits cliniques observés.

Dans ce travail, nous essaierons de montrer, en groupant la grande majorité des observations connues de crises nitritoïdes localisées, superficielles ou profondes — *viscérales* —, comment la théorie pathogénique sympathico-surrénale se trouve étayée par chacun de ces faits, dont certains sont encore inédits. Nous irons du simple au complexe ; de l'accident le plus localisé, aux atteintes viscérales plus diffuses. Et nous serons alors amené à décrire certains accidents dans la pathogénie desquels une notion récente se fait jour : ce sont les cas de crises nitritoïdes viscérales associées à une *réaction biotropique directe* localisée sur le viscère touché. Cette notion capitale, si elle vient compliquer la pathogénie de ces tableaux cliniques très complexes, n'en est pas moins riche en déductions thérapeutiques et permet d'entrevoir un traitement plus efficace d'accidents graves, jusque-là souvent mortels.

PREMIÈRE PARTIE

GÉNÉRALITÉS

CHAPITRE PREMIER

DEFINITION

Le grand accident de l'arsénothérapie de la syphilis, la *crise nitritoïde généralisée* peut se définir *cliniquement* : un accident aigu brutal de *vaso-dilatation* portant tant sur la peau et les muqueuses de la tête, que sur les organes profonds où il va parfois jusqu'à déterminer des *hémorragies*. C'est lui qui produit la congestion intense avec tuméfaction du facies, des lèvres, de la langue; les fourmillements des membres; la céphalée fréquente; le gonflement de l'épiglotte; l'injection conjonctivale. C'est enfin à ce phénomène que la crise doit son nom qui lui a été donné par M. MILIAN, à cause de son analogie avec la vaso-dilatation du nitrite d'amyle. On peut donc résumer cette définition *strictement objective* de la crise par deux mots : *vaso-dilatation* et sa conséquence — inconstante — l'*hémorragie*. La vaso-dilatation sera donc l'élément que nous exigerons pour porter avec certitude le diagnostic de crise nitritoïde nous permettant d'éliminer tous les autres accidents susceptibles de la simuler, et même s'associant parfois à elle.

Nous pouvons donc donner maintenant la *définition de la crise nitritoïde localisée* :

Accident de vaso-dilatation aigu limité à un territoire quelconque superficiel ou profond.

Notre définition élimine tous les accidents qui, étant

localisés et survenant très brusquement, *parfois au cours d'une injection de 914*, pourraient en imposer pour des crises nitritoïdes localisées. Au nombre de ces accidents sont tous les phénomènes *biotropiques directs* localisés dûs à une exaltation, chez un syphilitique, du tréponème en un point déjà touché antérieurement par lui (récidives sur un organe, réaction d'Herxheimer..) ; et aussi tous les accidents *biotropiques indirects* localisés, chez un sujet touché antérieurement par un germe quelconque.

Tous ces phénomènes, purement *microbiens*, n'ont rien à voir avec la crise nitritoïde, accident *toxique*. Il faut savoir les en différencier cliniquement : c'est l'élément vaso-moteur qui nous le permet.

Le diagnostic sera facile quand cet élément sera visible, ou décelable par une hémorragie extériorisée dans la suite ; mais, par contre, il sera beaucoup plus difficile en cas d'atteinte profonde, viscérale : heureusement que la plupart du temps, ces cas s'accompagnent soit d'une congestion légère et fugace du facies, soit d'une crise franche généralisée qui ouvre la scène, pour se localiser ensuite rapidement sur un viscère déterminé ; on peut alors, si l'on veut, parler de crise *secondairement localisée*. Mais si la vasodilatation n'est pas cliniquement évidente, le diagnostic doit être réservé. Il faut du reste savoir qu'il peut devenir extrêmement difficile, comme nous le verrons plus loin, en cas d'association à une crise nitritoïde authentique de ces phénomènes biotropiques dont nous avons parlé plus haut.

CHAPITRE II

ENUMERATION DES CRISES NITRITOIDES LOCALISEES ACTUELLEMENT CONNUES

Les éléments que nous exigeons au chapitre précédent pour poser le diagnostic se retrouveront à l'étude clinique que nous ferons dans la seconde partie de ce travail. Ils nous ont permis d'individualiser les localisations suivantes :

- Crise localisée brachiale.
- Crise localisée aux paupières.
- Crise de sialorrhée sanglante.
- Crises localisées à l'appareil pulmonaire :
 - a) crise d'œdème aigu du poumon ;
 - b) crise nitritoïde asthmatiforme.
- Crise nitritoïde utéro-placentaire (chez la femme enceinte).
- Crise rénale hématurique.
- Crises nitritoïdes digestives :
 - a) crise avec atteinte digestive prédominante ;
 - b) crise pancréatique (accidents mixtes).
- Crises localisées au système nerveux (accidents mixtes) :
 - a) apoplexie séreuse ;
 - b) crise radiculaire paraplégique ;
 - c) crise avec paralysie de l'accommodation.

— Diverses localisations (accidents mixtes) :

a) forme articulaire ;

b) urticaire.

Cette énumération comprend les observations que nous publions dans notre seconde partie. On voit que les faits se compliquent à partir de la crise pancréatique ; il s'agit en effet, alors, d'accidents mixtes, association de crise nitritoïde et d'accidents biotropiques directs ou indirects localisés à un organe, dont nous avons signalé les difficultés de diagnostic.

CHAPITRE III

PATHOGENIE

Dans ce chapitre, nous rassemblerons les éléments qui ont permis d'établir la théorie de l'origine sympathico-surrénale de la crise nitritoïde et nous verrons comment cette théorie explique clairement et simplement les faits de crises localisées.

On admet actuellement, après diverses recherches expérimentales, que le 914 est *un toxique à action élective sur le sympathique* ; mais l'expérimentation sur l'animal ne donne des accidents appréciables qu'à condition d'employer des doses formidables par rapport aux doses thérapeutiques usuelles chez l'homme. Par ailleurs, les accidents sont relativement peu fréquents, ne se voient que chez certains sujets et pour des doses souvent minimes, — les premières doses d'une série —. Au facteur toxique, il faut donc ajouter un autre élément qui tient *au sujet lui-même*, et le rend plus sensible qu'un autre à l'action du 914. Certains auteurs (RAVAUT) ont rapproché la crise nitritoïde du choc colloïdo-clasique ; d'autres, élargissant encore le facteur « *terrain* » ont parlé d'*intolérance* du sujet au 914, entendant par là que tous les accidents sont le fait de la constitution du sujet, le 914 n'étant plus considéré comme agent toxique, mais comme « *réactogène* » (M. TZANCK). Nous laissons

volontairement de côté d'autres théories anciennes faisant intervenir des phénomènes physiques ou des altérations chimiques bien difficiles à admettre, et du reste actuellement abandonnées. La *colloïdo-clasie*, si elle peut à la rigueur être soutenue en ce qui concerne les accidents généraux, n'en demeure pas moins une hypothèse purement théorique qui ne cadre guère avec les faits cliniques. Tout d'abord, elle est impuissante à expliquer les crises localisées à un territoire qui peut être très réduit. Les défenseurs de cette théorie semblent ignorer ces formes. Et même la crise banale généralisée n'offre avec le choc colloïdo-clasique qu'une ressemblance assez lointaine. Ce dernier est, en effet, très différent de cet accident vaso-dilatatoire si typique qui est la définition même de la crise nitritoïde.

La conception de l'*intolérance* réunit sous ce même vocable toute une série de faits qui sont en rapport avec l'état humoral du sujet et ses *insuffisances viscérales* : en un mot avec le terrain. Mais ce n'est qu'un mot ; il n'explique rien et, à notre sens, a le grand défaut de réduire à zéro le rôle toxique du 914, ce qui paraît en opposition absolue avec la clinique et l'expérimentation.

Il nous faut donc autre chose pour expliquer nos faits cliniques ; cette explication, nous la trouverons en étudiant les atteintes antérieures du système sympathico-surrénal de notre sujet. On pourra, si l'on y tient, parler d'un terrain spécial, ou d'une intolérance, mais il n'y aura à faire intervenir pour les caractériser que des lésions nerveuses localisées à un territoire déterminé, et permettant à l'action toxique du 914, normalement insuffisante, de se manifester dans ce territoire. Nous aurons donc trois paragraphes à ce chapitre :

a) Les éléments qui permettent de conclure à la toxicité élective du 914 pour le sympathique.

b) L'étude de la physiologie et la répartition anatomique du sympathique dans les divers territoires correspondant à nos observations cliniques.

c) Enfin, dans un troisième paragraphe, nous verrons comment, en cas de lésions syphilitiques antérieures dans le territoire où se produit la crise, on peut assister à une crise mixte à la fois vaso-dilatatrice et d'activation biotropique immédiate.

a) LE 914 POISON DU SYMPATHIQUE

Les faits cliniques avaient depuis longtemps attiré l'attention sur l'action particulière du 606 ; ce *sel acide* employé tel quel produisait presque constamment des accidents congestifs au cours de l'injection et fréquemment des crises nitritoïdes. Chez le chien, on a pu obtenir avec moins 5 cgr. par kg. une chute de la tension artérielle de 12 cm. de Hg, à des chiffres allant de 10 à 6 cm. de Hg ; l'autopsie de l'animal montrait de l'*œdème pulmonaire*, de la congestion rénale avec présence de sang dans la vessie (CAMUS). A cette époque héroïque des débuts de l'arsénothérapie, on devait neutraliser le sel par la soude et l'injecter lentement en solution très étendue sous peine d'atteindre la proportion considérable de 80 % de *crises nitritoïdes* (MILIAN). L'emploi du 914 sel neutre a rendu rares les accidents de ce genre, surtout si on l'injecte très lentement en solution étendue, « à la gaveuse », suivant la méthode de M. MILIAN. Mais les premières expériences ont bien mis en évidence les propriétés vaso-dilatatrices de l'arsénobenzol et permettent d'établir l'analogie avec les accidents plus rares du 914. Les deux sels sont des vaso-dilatateurs plus ou moins puissants ; par quel mécanisme se produit ce phénomène ?

Il peut s'agir d'une action directe sur la musculature vasculaire, ou d'une atteinte du sympathique amenant une inhibition de ce dernier. *L'expérimentation* fournit des résultats nettement en faveur de cette dernière hypothèse ; dans sa thèse, SCHMID étudie l'action du novarsénobenzol sur l'excitabilité, la chronaxie et le temps de sommation (méthode de LAPICQUE) de divers nerfs de la vie végétative. « Les fibres nerveuses du sympathique, dit-il semblent être progressivement rendues hyperexcitables par les injections de novarsénobenzol. Ces injections faites à très fortes doses agissent sur l'appareil qu'elles commandent pour produire une diminution de l'excitabilité du système sympathique.

« Les fibres nerveuses du pneumogastrique, au contraire, ne semblent pas être sensibilisées par les injections de novarsénobenzol, si ce n'est à doses très élevées, ce qui ne présente pas d'intérêt pratique. »

En somme, et tout en tenant compte des difficultés pratiques d'une telle expérimentation, un fait domine, se dégageant des nombreuses observations sur l'animal rapportées dans la thèse de SCHMID : *le 914 a une action élective sur le sympathique proprement dit.*

Voici donc deux points établis : le 914 est un puissant vaso-dilatateur ; cette action est le fait de sa toxicité spéciale pour le sympathique.

Un fait clinique va venir confirmer cette affinité du 914 pour le sympathique. Il nous a été communiqué par le Docteur BABALIAN : une femme, syphilitique, est en traitement à la polyclinique Saint-Louis et reçoit du 914 ; elle est de plus atteinte de varices des membres inférieurs. Au cours de chaque injection intraveineuse, elle fait une véritable *crise de sudation* exactement localisée à un de ses paquets variqueux.

On ne saurait mieux mettre en évidence l'action rapide, immédiate du 914 sur le sympathique qui ma-

nifeste son atteinte par une crise sudorale ; de plus, cette crise se produit dans un territoire localisé, siège d'une altération veineuse ; tout nous porte donc à conclure que le sympathique péri-veineux était déjà lésé et c'est pourquoi l'action du 914 s'est extériorisée en ce point. Nous nous trouvons ainsi tout naturellement amené à rechercher quelles lésions du sympathique seront nécessaires pour permettre la production des divers accidents localisés que nous avons énumérés.

b) LES LÉSIONS ANTÉRIEURES DU SYMPATHIQUE

L'action toxique du novar sur le sympathique est donc, semble-t-il, bien établie. Mais pour qu'elle détermine la crise nitritoïde localisée, il faut que le sympathique soit insuffisant dans le territoire correspondant.

La physiologie nous apprend que le sympathique est avant tout le *nerf du muscle lisse vasculaire* ; il préside au tonus de ce muscle, son excitation produisant la vaso-constriction, son inhibition amenant la vaso-dilatation. L'antagonisme classique entre système para-sympathique et sympathique est actuellement, en effet, très attaqué par divers auteurs. On a tendance à limiter singulièrement le domaine du para-sympathique qui se réduirait à rien pour certains, le pneumogastrique devenant un nerf cranien ordinaire. Le sympathique seul présiderait à l'innervation non seulement vasculaire générale, mais aussi motrice et sécrétoire des organes abdominaux et aurait des actions inverses sur l'ensemble de ces organes, suivant qu'il serait excité ou inhibé. A l'état de repos, ces organes, tout comme les muscles lisses des vaisseaux, auraient un certain *tonus*, véritable état d'équilibre, réglé par le sympathique. Celui-ci est susceptible, sous la moindre influence de la vie végétative, de réagir

par une action positive ou négative, suivant la nature de l'excitation reçue. Il réaliserait ainsi à lui seul l'équilibre végétatif ; ce que l'on décrivait comme excitation du para-sympathique ne serait qu'une phase négative, inhibitrice de l'action du sympathique. Telles sont les idées modernes qui ont tendance à se faire jour sur la physiologie du sympathique.

Il nous reste à insister sur un point important ; c'est l'étroite liaison du système sympathique avec le système surrénal. Le sympathique est le nerf du système surrénal ; l'excitation du splanchnique produit une décharge d'adrénaline. Celle-ci introduite dans la circulation produit des effets analogues à ceux de l'excitation du sympathique : elle est *sympathicomimétique*. Cette étroite relation des deux systèmes a permis à certains auteurs de les réunir sous le nom de système *sympathico-surrénal*.

En utilisant ces notions, nous allons chercher les atteintes de ces systèmes dans les divers cas de crises nitritoïdes.

Dans la *crise généralisée*, il y a très souvent en plus des douleurs lombaires violentes qui siègent dans la région des capsules surrénales, un syndrome clinique d'insuffisance surrénale avec hypotension et une asthénie extrême, empêchant le malade de faire le moindre mouvement ; le signe de la raie blanche de SERGENT est presque toujours retrouvé ; les troubles digestifs qui complètent le syndrome sont fréquents. Tout se passe comme s'il y avait une véritable sidération des capsules surrénales ; enfin, dans certains cas, on a pu retrouver à l'autopsie des lésions plus ou moins importantes de ces capsules. Donc, cliniquement, l'atteinte surrénale est presque constante dans la crise généralisée. S'agit-il d'une atteinte de la glande elle-même ou du sympathique qui préside à son fonctionnement ? Les constatations anatomiques ont

montré, avons-nous dit, que la glande était parfois touchée ; mais dans les cas où cette lésion n'est pas évidente, ne peut-on admettre que c'est le sympathique qui est atteint, tout comme dans le cas de crise localisée que nous allons envisager maintenant ?

Dans les crises localisées, les lésions des fibres sympathiques correspondant au territoire touché seront dégagées autant que possible de chaque observation clinique. Voyons quelles innervations sympathiques correspondent à chaque territoire.

Pour le *bras* et la *paupière*, c'est le plexus sympathique péri-artériel qui commande à la vaso-motricité de ces régions ; une inhibition de ce plexus amène la vaso-dilatation correspondante.

La crise de sialorrhée sanglante est produite par une excitation momentanée des glandes salivaires. A ce propos, il nous faut rappeler la physiologie de ces glandes : la sécrétion s'accompagne d'une forte vaso-dilatation dans l'organe, comme l'on sait ; l'innervation est mixte : en particulier pour la sous-maxillaire, elle est assurée par la corde du tympan qui préside à l'excitation digestive de la glande, et par le sympathique, — filets provenant du plexus de l'artère faciale, — qui règle le tonus vasculaire. Une inhibition de ces fibres sympathiques produira donc ce que nous observerons cliniquement : une vaso-dilatation qui déterminera une sécrétion réflexe abondante, et aussi une hémorragie qui viendra se mêler à la salive sécrétée.

La crise d'œdème aigu du poumon a, jusqu'à présent, une pathogénie assez obscure. Retenons cependant que certains auteurs insistent sur les lésions du sympathique qui préside à la vaso-motricité de l'artère pulmonaire. D'autres pensent que l'œdème aigu est d'origine surrénale : on peut le produire expérimentalement chez l'animal par l'injection d'adrénaline ; il y a souvent des lésions surrénales à l'autopsie

des sujets morts d'œdème aigu. Nous verrons plus loin ce qu'il faut penser de l'action de l'adrénaline dans l'œdème aigu ; retenons de ces théories pathogéniques que des lésions sympathiques ou surrénales ont été invoquées par certains auteurs pour expliquer cet accident.

Il est donc aisé de concevoir une atteinte du plexus pulmonaire (qui commande la vaso-motricité des artères pulmonaires) portant sur les fibres sympathiques et permettant à la vaso-dilatation de se localiser sur le poumon pour produire l'œdème aigu. Nous verrons à l'étude clinique que ces lésions sont très probables dans deux de nos observations.

Pour la *crise asthmatiforme*, l'insuffisance du système sympathique apparaît évidente. Les sujets qui font des crises d'asthme sont, comme on sait, pour employer l'expression classique, des déséquilibrés vago-sympathiques à prédominance vagotonique ; on en retrouve les éléments par l'examen clinique, le réflexe oculo-cardiaque est exagéré pendant la crise, enfin celle-ci est calmée par l'injection d'adrénaline qui supplée à l'insuffisance aiguë transitoire du sympathique.

Les *crises utéro-placentaires* surviennent chez des femmes enceintes ; elles s'accompagnent d'hémorragies placentaires et sont donc sous la dépendance d'un accident vaso-moteur de la région produit à la faveur d'une atteinte probable du plexus sympathique des artères de l'utérus.

La *crise rénale* hématurique peut relever d'une lésion du sympathique innervant le rein dont on sait les étroites connexions avec les surrénales.

La *crise pancréatique* est une pancréatite aiguë hémorragique ; nous verrons que, cliniquement, tout permet de suspecter une atteinte du plexus solaire qui, comme on sait, innerve le pancréas.

Les *autres crises* que nous rapportons sont mixtes et moins démonstratives de l'inhibition sympathique localisée.

En résumé, on voit par cette énumération, comme tous les phénomènes observés dans ces diverses localisations concordent et plaident dans le sens d'une inhibition momentanée du sympathique dans sa portion correspondant au territoire touché.

Pourquoi y a-t-il inhibition dans cette portion du nerf ? C'est que des *lésions antérieures* siégeaient en ce point, et nous pourrions ultérieurement les retrouver dans quelques cas.

Dans la grande majorité des cas, c'est la syphilis antérieure qui a déterminé ces lésions ; il s'agit très souvent de syphilitiques déjà anciens, d'hérédosyphilitiques, de sujets porteurs de lésions nerveuses, tabes, hémiplégie dont le sympathique est toujours touché. Et même chez les syphilitiques plus récents, on sait avec quelle fréquence la maladie frappe le nerf sympathique soit directement, soit par l'intermédiaire des glandes endocrines dont les fonctions sont étroitement liées à celles du sympathique (maladie de Basedow au cours de la période secondaire, par exemple).

c) LES CRISES MIXTES

Nous avons vu comment la lésion du sympathique localisait l'accident de vaso-dilatation sur un territoire, ou un organe déterminé. Si cet organe a été antérieurement le siège d'une atteinte par la syphilis et cela est particulièrement fréquent, puisque son sympathique péri-vasculaire est lui-même lésé, que va-t-il se passer ? Il est très possible que sous l'influence de cet accès vaso-dilatatoire, se produise une réactivation immédiate des tréponèmes, se trouvant dans l'organe, par l'agent thérapeutique. Il se produit alors un *accident biotropique direct*, immédiat, qui

vient modifier le tableau initial de la crise nitritoïde. C'est une notion des plus importantes au point de vue pathogénique ; en effet, la connaissance de tels faits permet, par analogie, de fournir une explication satisfaisante d'accidents encore insuffisamment élucidés, et, comme nous le verrons, d'en tirer une conclusion thérapeutique intéressante. C'est peut-être en invoquant cette pathogénie que l'on peut, en particulier, expliquer l'apoplexie séreuse. Dans d'autres cas, l'accident de vaso-dilatation réveillera un autre germe dans l'organisme, et nous aurons un *accident biotro-pique indirect associé* ; on comprend qu'alors les observations cliniques puissent être extrêmement diverses.

DEUXIÈME PARTIE

ETUDE CLINIQUE ET TRAITEMENT

ETUDE CLINIQUE

Nous pensons que la meilleure manière d'étudier la symptomatologie des crises nitritoïdes localisées est de reproduire, pour chaque forme particulière, les observations connues. Nous nous efforcerons de dégager de chacune d'elles les éléments qui permettent cliniquement d'apprécier l'atteinte sympathique antérieure sur laquelle nous avons insisté au chapitre *pathogénie*.

On ne s'étonnera pas de trouver, dans ces observations, certaines très anciennes, remontant à 1912 ; c'est qu'à cette époque, comme nous l'avons vu, les accidents étaient beaucoup plus fréquents que maintenant et l'on observait les formes les plus variées ; c'est grâce à ces observations anciennes que l'on peut interpréter des faits actuellement rares. Elles proviennent presque toutes du service de M. MILIAN ou de ses observations personnelles ; il a eu le mérite de les retenir à une époque où l'on connaissait encore très mal les accidents de l'arsénothérapie.

Nous voulons insister encore sur un fait important : presque tous les accidents décrits sont produits par le 914 ; mais nous savons bien que tous les arsenicaux par voie veineuse, musculaire, sous-cutanée ou digestive sont susceptibles à des degrés divers de donner des crises nitritoïdes ; ils pourront évidemment, de même, déterminer des accidents localisés. Nous n'en voulons pour preuve que l'observation de MM. MILIAN et GARNIER concernant une apoplexie séreuse provoquée par l'*ingestion d'un arsenical pentavalent*.

CHAPITRE PREMIER

LA CRISE NITRITOÏDE BRACHIALE

M. MILIAN a eu l'occasion d'observer, en 1912, un cas de crise nitritoïde brachiale qu'il a publié dans son mémoire original sur la crise nitritoïde. Nous rappelons brièvement cette observation.

1. — Un jeune homme de 25 ans, porteur de syphilitides papulo-tuberculeuses circonscrites qui résistaient au mercure, demande à être traité par l'arsénobenzol.

Il reçoit le 29 août 1912 : 0,45 de salvarsan et le 5 septembre : 0,60. Cette deuxième injection ayant été suivie de diarrhée, la troisième qui a lieu le 12 septembre n'est que de 0,60. Trois jours après cette injection, le malade accuse une petite démangeaison aux doigts, suivie d'un *gonflement* des mains qui « triplèrent de volume ». En même temps se développe une *céphalée* bi-temporale très violente. L'ensemble de ces phénomènes dure 4 jours pendant lesquels le malade doit s'aliter, ressentant une grande *asthénie*.

Ultérieurement, il ne se produit plus de crise brachiale aux doses suivantes, qui ne sont pas augmentées, comme si « les lésions nerveuses antérieures qui avaient conditionné l'apparition de cette crise localisée avaient disparu ». Mais quand on voulut ensuite augmenter les doses, une crise nitritoïde violente généralisée se produisit.

2. — Un fait intéressant a été rapporté récemment à la Société française de Dermatologie par M. Clément SIMON ; il s'agissait d'une femme qui présentait des crises

nitritoïdes par le novarsénobenzol. Dans le but de lui faire supporter l'arsenic, M. Clément SIMON essaya de faire l'injection dans la veine sans enlever le garrot. Il put observer alors une véritable crise nitritoïde brachiale avec rougeur et tuméfaction des téguments et même des taches purpuriques en certains points. Cette crise localisée d'abord se généralisa au moment où le garrot fut enlevé.

3. — A la même séance, M. THIBAUT signala un fait analogue mais sans généralisation de la crise après ablation du garrot.

Voici donc trois cas de crise nitritoïde brachiale ; les deux derniers, s'ils démontrent indiscutablement l'existence de cette localisation, font cependant intervenir un facteur mécanique qui permet en quelque sorte de localiser expérimentalement la crise. Il n'en est pas de même du cas publié par M. MILIAN : ici, c'est spontanément que la crise s'est d'abord produite dans un territoire déterminé, à la faveur d'une atteinte syphilitique probable du plexus sympathique correspondant au bras touché. Cela semble d'autant plus vraisemblable que tout se passe comme si les premières doses avaient suffi à guérir ces lésions, puisque, dans la suite, les accidents localisés ne se reproduisent plus. Mais le sujet demeure un insuffisant surrénal probable et fera une grande crise généralisée aux fortes doses.

Cette observation, déjà ancienne, est donc intéressante à plusieurs titres. Elle montre, en particulier, combien il faut se méfier de la notion d'intolérance ; si l'on admet cette hypothèse, les lésions légères localisées du début, n'étant pas d'origine toxique, mais tenant au terrain, devraient demeurer bénignes, et disparaître en augmentant les doses, le sujet devant peu à peu devenir tolérant au médicament. Or, il n'en

est rien : il fait une crise généralisée aux fortes doses, ce qui démontre bien que le pouvoir toxique du produit reste le point dominant de ces accidents et qu'il doit commander la méfiance quant à la continuation du traitement.

CHAPITRE II

LA CRISE NITRITOIDE LOCALISEE AUX PAUPIERES

Dans cette forme, les accidents deviennent singulièrement localisés, puisqu'ils ne débordent pas la région conjonctivo-palpébrale. (Observation de M. MILIAN.)

Un homme, âgé de 40 ans, vient consulter le 26 octobre 1928 pour un chancre syphilitique de la verge datant de 25 jours. On décide immédiatement la mise au traitement par le 914 et à 5 heures du soir le patient reçoit une injection de 0,30 de novar par la méthode lente à la gaineuse après dilution étendue dans le sérum artificiel; de plus cette solution est additionnée de traces d'adrénaline. L'injection qui dure 10 minutes ne s'accompagne d'aucun incident; mais cinq minutes après la fin de celle-ci, le malade accuse une sensation de gêne dans les yeux sans autre malaise général. Les conjonctives oculaires et palpébrales sont *violemment injectées*; en même temps survient un œdème des paupières supérieures et inférieures augmentant progressivement, cependant qu'elles prennent une teinte légèrement rosée. Cet œdème aboutit à une oblitération complète de la fente palpébrale, celle-ci ne pouvant plus s'ouvrir de plus d'un millimètre. Il existe un peu de rougeur du front, mais aucune modification des téguments de la face, ni des muqueuses buccopharyngées (voile du palais et luette intacts). Le malade masque ses yeux de sa main comme pour les protéger de la lumière. Il présente comme seul phénomène concomi-

tant à cette crise de vasodilatation conjunctivo-palpébrale, une petite toux sèche, assez fréquente, sans dyspnée; il n'y a pas de nausées, ni de vomissement. Il reçoit la « rinçure de seringue » d'adrénaline : il ressent immédiatement une sensation d'angoisse pré-cordiale, avec accélération du pouls et pâleur intense du visage, tous symptômes qui montrent bien qu'il réagit normalement à l'adrénaline et qu'il ne s'agit pas d'une *intolérance générale au 914*. La réaction empêche du reste de renouveler cette dose, bien que l'œdème palpébral n'ait subi aucune modification; il persiste encore quelques heures, pour disparaître dans la nuit. Il est à noter que le sujet présentait des lésions intra-nasales (altérations de la muqueuse).

Cette vaso-dilatation locale semble donc bien sous la dépendance du sympathique qui commande à la région ; peut-être y avait-il une altération de ce nerf en rapport avec les lésions nasales anciennes du sujet ? En tout cas, on ne peut pas s'empêcher de faire un rapprochement entre cette observation et les nombreux cas de *conjunctivite arsenicale* décrite autrefois par M. MILIAN comme signe prémonitoire d'intoxication.

CHAPITRE III

CRISE NITRITOIDE A FORME DE SIALORRHEE SANGLANTE

Ici encore, il s'agit d'une forme extrêmement localisée. Voici cette curieuse observation (M. MILIAN).

Un homme de 45 ans est atteint de tabes (abolition des réflexes rotuliens, ataxie modérée des membres inférieurs, maux perforants plantaires, impuissance, douleurs fulgurantes). Désirant un traitement actif, car il est très gêné dans l'exercice de sa profession, il réclame et obtient une série de 8 injections de *salvarsan*; mais chaque injection provoquant une exacerbation considérable des douleurs fulgurantes, on ne dépasse pas les doses de 0,10, 0,20, 0,30. Cette première série échelonnée sur deux mois ne provoque aucun accident. Une deuxième série est commencée 15 jours après et l'on atteint 0,40 avec grosse amélioration des symptômes ci-dessus mentionnés et aussi de l'état général qui était mauvais. Interruption de deux mois et demi puis nouvelles séries de *neo-salvarsan* : une troisième série où l'on monte jusqu'à 0,60 et une quatrième où l'on atteint 0,75, ces chiffres constituant des doses assez élevées pour le poids du sujet (50 kgs). Au cours de cette quatrième série apparaissent des plaques d'*érythème polymorphe* sur le dos des mains et qui durent quelques jours. Une cinquième série s'accompagne de quelques incidents : *violentes nausées et efforts de vomissements* au cours même des injections. La réaction

de Wassermann reste très positive. Le malade effrayé par ces derniers incidents reste un an sans venir, se contentant d'un traitement mercuriel. Quand on le revoit après ce délai, on constate une aggravation importante de tous les symptômes qui l'avaient amené la première fois, et de plus on note un phénomène nouveau : *une sudation constante de jour et de nuit qui occupe le côté gauche de la tête à l'exclusion de la région maxillaire inférieure*, sans trouble de la sensibilité objective (chaleur et douleur) dans cette même région. Le sujet reçoit donc 0,15, 0,30 et 0,45 de néo-salvarsan; les deux premières injections ne donnent lieu à aucun incident; mais la troisième est immédiatement suivie de *nausées*, d'efforts de vomissements, sans congestion du visage; puis surviennent des *crachats de sang* presque pur alternant avec d'abondantes expulsions de *salive* pure ou mêlée de sang. Cette salivation sanglante dure sept heures. Une semaine après, nouvelle crise de sialorrhée sanglante à l'occasion d'une injection de 0,45 : salive d'abord pure, puis mêlée de sang rose, pour devenir ensuite rouge noirâtre. L'injection suivante est constituée par une ampoule de chlorhydrate de pilocarpine intra-musculaire à la place du néo : elle est bientôt suivie d'une sensation de fraîcheur avec sudation sur la moitié gauche du front qui ensuite va s'étendre à toute la face en devenant abondante; en même temps sialorrhée importante mais non sanglante. Dans la suite on a pu reprendre le néo en faisant précéder chaque injection d'une autre, intra-musculaire, d'adrénaline (1 milligramme). Les incidents se réduisent alors à un vomissement immédiat avec sialorrhée *non sanglante*. Il semble s'être produit une amélioration des lésions sous l'influence du traitement.

Voici donc encore une ancienne et très belle observation, riche en conclusions pathogéniques.

Le système sympathique de ce tabétique est certainement atteint ; on sait l'importance de l'altération de ce nerf dans la détermination de nombreux symp-

tômes de la maladie. De plus, cette altération prédomine nettement à un territoire cutané, la peau de la moitié gauche de la tête qui est le siège d'une sudation importante, c'est donc dans ce territoire que va se produire l'accident de vaso-dilatation. Et cet accident, nous allons le reproduire, à l'hémorragie près, par une injection de pilocarpine, inhibiteur du sympathique. On ne saurait mieux démontrer l'action du 914 sur ce nerf ; cette observation a la valeur d'une constatation expérimentale. On voit dès maintenant combien ces faits de crises nitritoïdes localisées sont instructifs quant à la pathogénie de la crise nitritoïde en général ; ils mettent bien en évidence le rôle joué par le système nerveux sympathique ; et l'on ne peut s'empêcher de conclure à un rôle analogue dans la grande crise généralisée avec, dans ce cas, manifestations d'insuffisance surrénale associées.

CHAPITRE IV

LES CRISES NITRITOIDES LOCALISEES A L'APPAREIL PULMONAIRE

a) CRISE D'ŒDÈME PULMONAIRE AIGU

Plusieurs observations d'œdème aigu du poumon consécutif à un traitement par le novarsénobenzol ont été publiées. Nous allons tout d'abord en rapporter une observation originale (M. MILIAN).

OBS. 1. — M. F..., âgé de 55 ans, est entré dans le service le 7 mai 1923 pour un mal perforant plantaire siégeant vers le gros orteil droit, et des phénomènes nerveux atteignant surtout les membres supérieurs, constituant un tableau de névrite cubitale bilatérale avec atrophie musculaire. Un *examen systématique* du malade révèle une *abolition complète des réflexes achilléens et rotuliens* des deux côtés, sans signe d'Argyll; une absence de désirs sexuels et d'érections; quelques troubles sphinctériens. Il existe un *emphysème pulmonaire* très important avec assourdissement des bruits cardiaques. Le *foie* est un peu gros et douloureux, la *rate* normale.

Les *urines* sont abondantes, autour de 3 litres; elles contiennent du *sucré* et de l'*albumine*. Le malade se sait diabétique depuis environ un an.

Une *ponction lombaire* pratiquée montre un liquide C. R. clair contenant 24 lymphocytes et 0 gr. 30 d'albumine. Le Wassermann y est négatif, comme aussi dans le sang. Le sujet ne se souvient pas d'avoir eu un chancre.

Il s'agit donc d'un malade très complexe, touché à la fois par le tréponème et le diabète, ce dernier n'étant peut-être aussi qu'une manifestation de sa syphilis ancienne. Il est tout d'abord mis au cyanure de Hg dont il reçoit une injection quotidienne de 1 centigramme pendant 47 jours. Il quitte le service le 28 juin, amélioré, mais revient le 1^{er} juillet. A ce moment il n'a plus d'albumine dans les urines; il reçoit encore 2 Cy Hg; puis, le 4 juillet 0,30 de novarsenobenzol avec 60 gg d'adrénaline *per os*. La température jusqu'alors normale subit un petit mouvement fébrile avec un clocher à 38°8. Le 7, le malade accuse de la dyspnée, il est cyanosé et l'on note des râles sibilants et ronflants disséminés dans les deux poumons. Le 9, on injecte de nouveau 0,30; la température monte en clocher à 39°; les phénomènes pulmonaires s'accroissent, la dyspnée devient intense, la cyanose augmente; il y a à l'auscultation quantité de sibilants dans les deux poumons; le pouls devient petit, mal frappé; la tension artérielle jusqu'alors normale monte à 20×9; il n'y a pas d'œdèmes cliniquement appréciables, mais le malade augmente de poids; il existe un peu de subictère; le malade perd ses urines. Cet état se maintient stationnaire jusqu'au 15 malgré le traitement pulmonaire et cardiaque. Mais le 15 au cours de la visite le malade prétend se trouver moins oppressé; aussi réclame-t-il une alimentation plus substantielle que le régime lait-bouillon de légume qu'il subit depuis sa dernière injection. Soudain, sa face se cyanose, ses yeux se révulsent; la dyspnée devient considérable et un peu d'écume rosée sort de ses lèvres. Immédiatement le diagnostic d'œdème aigu est porté et l'on pratique une saignée d'urgence accompagnée d'une inhalation de nitrite d'amyle; malgré ces soins le malade meurt en moins de 5 minutes.

A l'autopsie, on trouve des poumons gonflés d'œdème rosé; le cœur est dilaté dans l'ensemble; le foie est gros et, à la coupe, a l'aspect de foie cardiaque; les reins sont normaux; les capsules surrénales ne sont pas trouvées; enfin la rate, un peu grosse, est seulement congestionnée.

Nous allons maintenant résumer brièvement une des deux observations publiées par M. MILIAN en 1930, à la suite d'une communication de MM. PAUTRIER et GLASSER à la réunion de Dermatologie de Strasbourg. Ces auteurs se demandaient si l'œdème aigu était réellement la conséquence d'une injection de 914 ou si ce n'était pas plutôt l'adrénaline, administrée au début d'un accident qui évoluait d'abord comme une crise nitritoïde banale, qui était responsable du déclenchement de la crise.

OBS. 2. — Une femme, hospitalisée à Lariboisière pour fièvre typhoïde est mise au 914 à titre de puissant désinfectant intestinal. Cette femme, âgée de 30 ans, reçoit 0,15 intra-veineux; deux heures après l'injection elle fait une crise d'œdème aigu typique avec dyspnée violente et subite, écume rosée à la bouche. On pratique alors une saignée abondante, du reste impuissante à enrayer les accidents qui entraînent rapidement la mort. L'autopsie pratiquée le lendemain vérifie le diagnostic clinique d'œdème pulmonaire; il s'accompagne de dilatation des cavités droites du cœur. Nous sommes donc en présence d'un cas d'œdème aigu après novar sans qu'il y ait eu injection d'adrénaline antérieure, de même que dans l'obs. 1.

Notre troisième observation (inédite) concerne un malade suivi pendant plusieurs années par M. MILIAN.

OBS. 3. — M. Eugène C..., âgé de 34 ans, pesant 65 kgs vient consulter pour la première fois le 9 octobre 1919 parce que son côté droit est paralysé et qu'il présente de la gêne de la parole.

C'est brusquement, au milieu de la nuit qu'il a été pris d'un « engourdissement » siégeant dans toute la moitié droite du corps et, en voulant se lever le matin à 6 h., il s'est aperçu qu'il était paralysé.

A l'examen, on constate une diminution de la force

musculaire portant surtout sur le membre supérieur droit, le membre inférieur étant peu touché. Il existe une dysarthrie très marquée et quelques signes de paralysie faciale droite discrète. Les pupilles sont inégales G.>D.; la gauche est irrégulière, aplatie à son bord interne; elles réagissent mal à la lumière. Les réflexes des membres inférieur et supérieur du côté droit sont très vifs. Le signe de Babinsky est positif de ce côté. Le malade accuse de plus une grande nervosité avec insomnie depuis le début de sa paralysie.

Il raconte qu'il a eu en 1911 une écorchure à la verge et qu'il a reçu à cette époque une série d'huile grise, sans prise de sang. Il n'a jamais eu de roséole. Actuellement, on ne trouve aucun stigmate buccal ou cutané de syphilis ancienne. Il est à noter que le malade n'a reçu aucun traitement depuis son chancre, son médecin lui conseillant de s'abstenir « puisqu'il se sentait bien ». On lui injecte alors 12 Bi-iodures de mercure et il en prend aussi par la bouche en solution.

Le 20 octobre 1919, le Wassermann du sang est positif; on commence alors une série de novarsenobenzol, 0.15, 0.20, 0.30, 0.45, 0.60, 0.75 et 4 fois 0.90. Cette série se termine le 20 décembre 1919. Il y a eu quelques incidents à diverses injections : malaises généraux sans fièvre, *sensation de gonflement sous-maxillaire avec salivation*, pouls petit et accéléré, tous ces malaises se trouvant atténués puis supprimés par des injections préventives d'adrénaline (4 mmgr. pour 0.90) intra-musculaires.

Le 19 janvier 1920 : Wassermann sang négatif. Dans la suite, le malade néglige un peu son traitement puisque jusqu'au 23 octobre 1920, il ne reçoit que 9 injections d'huile grise, suivies d'une cure buccale de bi-iodure associé à la liqueur de Van Swieten. On reprend à cette date le novarsénobenzol : 0.30 ; puis cinq jours après 0.30; à cette 2^e dose le malade fait une poussée fébrile à 39°8, accompagnée de frissons et sueurs, avec *rougeur du visage et gonflement des lèvres*. Grâce à l'adrénaline, il supporte mieux les doses suivantes : 0.45, 0.60, 0.70, 0.80; à cette dernière dose cependant nouveaux acci-

dents : vertiges, bourdonnements d'oreille, rougeur importante du facies surtout des oreilles qui sont écarlates, somnolence. La série se termine le 2 décembre 1920.

Le novar est alors suspendu momentanément et le malade est mis à l'huile grise, dont il reçoit 8 injections de 0.07, suivies d'une cure d'iodure de potassium. Le Wassermann du sang est négatif le 14 mars 1921.

Le malade reste au repos jusqu'au 8 octobre 1921 ; à cette date on constate chez lui une *aortite* avec souffle systolique intense, souffle diastolique plus léger et clangor très net. Les réflexes rotuliens existent, mais les deux achilléens sont abolis; les pupilles réagissent à la lumière; le sujet accuse quelques troubles fonctionnels : troubles de la vision, voile devant les yeux ; il se plaint surtout de crises de baillement durant un quart d'heure à une heure, suivies de nausées et de palpitations survenant de préférence après les repas. On note de plus l'apparition de 3 érosions ponctuées en ligne sur l'ongle de l'annulaire gauche. La tension artérielle est à 15×8 .

Il reçoit alors 20 injections d'un composé bismuthique insoluble; puis après repos, il est mis à l'iodure de potassium. Puis, de nouveau, cure bismuthique avec total de 35 injections en plusieurs séries irrégulières, le malade s'absentant fréquemment. Il est revu le 3 mars 1924, porteur d'une légère stomatite bismuthique. Il prend de plus depuis deux mois 3 gr. d'iodure de potassium par jour.

On décide alors de reprendre le novar : il reçoit successivement 0.30, puis 0.45. La première dose est bien supportée; mais après la seconde qui a lieu à 5 heures du soir, le malade rentré chez lui, est pris, vers 7 heures, d'une crise d'étouffement intense avec douleur thoracique. Rapidement il devient bleu, un peu d'écume sanglante apparaît dans l'expectoration qui finit par prendre le caractère de celle de l'œdème aigu. On lui fait alors (Docteur PÉRIN) de l'adrénaline par toutes les voies : buccale, intra-musculaire, puis enfin par voie veineuse ; on répète les injections, mais malgré tous les efforts tentés, la mort survient en moins d'une heure.

Nous avons donc trois cas d'œdème pulmonaire provoqués évidemment et uniquement par le 914. La thèse de MM. PAUTRIER et GLASSER qui faisait intervenir l'adrénaline dans la pathogénie de ces faits ne tient pas, puisque dans nos cas ce médicament, n'ayant pas été employé avant le début de l'accident, ne peut être mis en cause. Mais dès 1930, M. MILIAN, dans sa réponse à la communication de ces auteurs, avait déjà insisté sur le fait que, non seulement ce n'était pas l'adrénaline qui déclenchait l'œdème aigu, mais qu'il était avant tout nécessaire de lui opposer l'action de ce médicament injecté dans les veines à *doses croissantes et suffisantes pour enrayer cette crise*. Son opinion a été confirmée par une récente observation de M. ILIESCO, parue dans le *Bulletin de la Société de Dermatologie*, observation que nous allons maintenant résumer.

OBS. 4. — Un malade, syphilitique depuis 1929, traité à cette époque par une cure bismutho-arsenicale, reste jusqu'en 1931 sans traitement. A cette époque son Wassermann est fortement positif et le demeure jusqu'en décembre 1933, malgré une reprise du traitement mixte. Il n'a *aucune atteinte du cœur, ni des poumons*; les urines ne contiennent pas d'albumine. Il reçoit 4 injections de néo-salvarsan dont la 4^e est de 0.60 ; quelques minutes après cette injection, à 10 h. 30, le sujet accuse de la faiblesse générale, un frisson, de la gêne respiratoire. Il y a de l'œdème de la face ; des nausées qui ne tardent pas à s'accompagner d'écume sanguinolente à la bouche avec légère gingivorrhagie. L'examen pulmonaire montre de la submatité avec râles sous-crépitaux disséminés, plus accentués aux bases.

On pratique une injection sous-cutanée de 1 mmgr. d'adrénaline.

A 11 heures, « hémoptysie de quantité appréciable ».

A 11 h. 30, nouvelle injection sous-cutanée de 1 mmgr. d'adrénaline.

Les phénomènes vont en s'accroissant, et à 12 h. 20, on fait une injection intraveineuse de 1/20 de cm³ de solution d'adrénaline au 1/1000. Pouls à 120, température à 39°. Réflexes pupillaires abolis, mydriase. Saignée de 300 cc.

A 13 h. 10, injection intra-veineuse de 1/10 de cm³ de la même solution, et à 13 h. 30, injection de 1/5 de cm³.

A 14 heures, amélioration de l'état général, réflexes pupillaires reparus, respiration moins pénible. Pouls 108, température 39°8.

A 17 h. 30, injection sous-cutanée de 1 cm³ d'adrénaline ; à 20 h., 5 cm³ d'huile camphrée. A ce moment, bon état général, pouls 90, température 40° ; le malade répond, s'alimente ; la respiration est libre.

Le lendemain matin, il ressent encore de la *faiblesse générale* ; à l'auscultation, les râles persistent à la base, le pouls est à 80, la température à 37°3.

Nous avons rapporté quatre observations d'œdème pulmonaire aigu consécutif à un traitement par le 914 :

- la première chez un tabétique emphysémateux ;
- la deuxième au cours d'une fièvre typhoïde ;
- la troisième chez un aortique ;
- la quatrième chez un sujet indemne de lésion cardiaque ou pulmonaire antérieure.

Quelles conclusions pathogéniques pouvons-nous tirer de ces faits ? Tout d'abord, nous écartons complètement, nous avons vu pourquoi, l'explication mettant en cause l'adrénaline.

Dans tous les cas, le facteur déclenchant la crise a été le 914. Mais pouvons-nous trouver dans l'étude clinique de nos sujets une lésion nerveuse qui, par analogie avec les cas précédents, nous permettrait

de conclure à une véritable *crise nitritoïde localisée au poumon* ? Cette lésion existe sûrement chez notre tabétique et chez notre aortique, ces deux affections s'accompagnent de lésions nerveuses qui, en particulier dans l'aortite, peuvent frapper électivement les plexus nerveux du médiastin et par conséquent le plexus de l'artère pulmonaire. Il peut exister une lésion analogue au cours de la fièvre typhoïde qui, comme on sait, atteint volontiers l'appareil cardiovasculaire. Dès lors, notre hypothèse prend corps et se trouve renforcée du fait que, chez le troisième malade, se sont produits aux injections antérieures quelques accidents nitritoïdes légers. Enfin, elle se trouve confirmée de façon éclatante par la remarquable observation de M. ILIESCO : il s'agit ici d'une véritable crise nitritoïde, localisée au poumon secondairement pour y donner l'œdème aigu, ce qui démontre bien la véritable nature de cet accident. On peut même dire que l'accident s'observe ici dans toute sa pureté, puisque le sujet était indemne de maladie pouvant à elle seule produire l'œdème aigu. Cependant, ce sujet devait avoir une lésion antérieure discrète, non appréciable cliniquement, de son plexus pulmonaire, pour avoir ainsi localisé la crise de vaso-dilatation sur son poumon.

Enfin, les bons effets de l'adrénaline, employée ici à *dose suffisante*, viennent encore confirmer notre hypothèse : la crise d'œdème aigu après 914 est bien une crise nitritoïde localisée.

b) CRISE NITRITOÏDE ASTHMATIFORME

Observation de M. MILIAN.

Une jeune fille, hérédosyphilitique, de 20 ans présente des crises d'asthme depuis l'enfance. Elle est mise au 914, et au cours d'une injection survient un peu de rougeur de la face ; puis une sensation de malaise

général avec palpitations et oppression. Le facies se congestionne de plus en plus et une crise d'asthme typique apparaît, analogue du reste, dit la malade, à celles qu'elle a présentées antérieurement : elle manque d'air, réclame qu'on ouvre la fenêtre ; sa respiration est pénible, l'expiration prolongée, interminable ; à l'auscultation, on trouve des sibilances disséminées. Maintenant que la crise est constituée, le *facies est devenu pâle* ; la malade accuse une céphalée violente. On pratique une injection d'un milligramme d'adrénaline ; la crise dure 1/4 d'heure, après quoi la respiration se rétablit et le pouls qui avait disparu, redevient perceptible. Mais il persiste une *asthénie intense*, et à cette crise pulmonaire succède une crise abdominale avec douleurs épigastriques suivies d'une diarrhée intense, puis d'un vomissement. On note de l'hypotension. Le lendemain, la crise est passée, mais il persiste une lassitude extrême.

Le diagnostic de crise nitritoïde est évident ; la vasodilatation du facies l'impose immédiatement. Quel est la pathogénie de l'accès asthmatiforme ? On peut dire, chez ce sujet au sympathique malade, qu'elle constitue un véritable *équivalent* d'une crise nitritoïde viscérale ; l'atteinte du sympathique par le 914, au lieu de déterminer une vaso-dilatation simple (elle existe peut-être au niveau de l'appareil pulmonaire, bien qu'elle ne s'extériorise pas par des signes précis), produit de plus une inhibition sympathique dans le domaine des muscles bronchiques (muscles lisses de Reisessen) qui aboutit à la crise d'asthme. Cette inhibition prend ici cette allure clinique particulière parce que c'est de cette façon qu'elle se manifeste habituellement chez cette malade, sous l'influence d'un autre facteur que le 914. Quand cette crise est passée, l'effet du toxique se fait sentir sur un autre appareil, le tube digestif, où il épuise son action élective sur le sympathique.

CHAPITRE V

LES CRISES NITRITOIDES UTERO-PLACENTAIRES

M. le Professeur GOUGEROT les a décrites le premier avec leur complication inévitable : l'avortement. Il nous suffira de résumer les deux observations de M. GOUGEROT pour établir l'existence de cette localisation de la crise nitritoïde et en donner en même temps une description clinique des plus complètes.

OBS. 1. — Une jeune femme de 23 ans, robuste, sans tare, présente une syphilis acquise, traitée depuis trois ans. Une grossesse étant survenue, on décide de la mettre au 914 ; elle reçoit d'abord une série de petites doses, puis après un mois de repos une cure à doses croissantes : 0.15, 0.30, 0.45. A cette dernière dose, un peu de rougeur de la face fait craindre un accident plus grave et l'on décide de faire encore 0.45 à l'injection suivante qui a lieu huit jours après. Cette injection se passe normalement, mais quelques secondes après, la malade accuse une bouffée de chaleur, elle est un peu rouge et anxieuse et se plaint de douleurs abdominales violentes, correspondant à des contractions utérines. L'utérus est dur et douloureux à la palpation. La rougeur du visage disparaît en 10 minutes, mais pendant une heure, les contractions utérines persistent, puis tendent à s'atténuer sous l'influence d'un lavement laudanisé. Cependant *un filet*

de sang apparaît à la vulve. Ceci se passe vers 9 h. 30 du matin. La malade est revue à midi : à ce moment, les contractions ont reparu et s'accompagnent d'une petite hémorragie avec caillots ; une piquûre de morphine est pratiquée qui ramène le calme dans l'après-midi. Mais vers 20 h., les contractions reparaissent très violentes et à 22 h. aboutissent à l'avortement : la patiente expulse un enfant de cinq mois *encore vivant* paraissant bien conformé. Le lendemain matin, le placenta expulsé se montre d'aspect normal, mais *présente trois traces d'hémorragies* récentes, qui l'ont décollé.

OBS. 2. — Cette observation concerne une hérédosyphilitique de 30 ans qui a déjà fait deux fausses couches antérieures. Elle présente des dystrophies et des *accidents nerveux* divers. Elle est traitée par le 914 et le cyanure de mercure avant sa grossesse. Celle-ci survient en septembre 1921 ; on conseille encore une nouvelle cure de 914, les traitements mercuriels suivis au cours des grossesses antérieures s'étant montrés inefficaces. Cette cure est faite avec toutes les précautions possibles, doses très progressivement croissantes, les petites doses étant répétées plusieurs fois et chaque injection associée à une injection d'adrénaline. Malgré ces précautions, à la dose de 0.60 survient à la fin de l'injection une grande crise nitritoïde : battements artériels, sensation d'angoisse, violentes douleurs épigastriques, pouls disparaissant rapidement, douleurs abdominales et contractions utérines, vomissements bilieux. Au bout de 20 minutes les phénomènes s'amendent, mais le *facies est très pâle*. Ceci a lieu à 16 heures. On fait un lavement laudanisé ; mais malgré cela les douleurs utérines qui s'étaient calmées, reparaissent vers 21 heures ; à 23 heures, petite hémorragie utérine. Les mêmes phénomènes se répètent dans la nuit, et dans la journée du lendemain ; mais ils deviennent très intenses la nuit suivante et aboutissent à l'expulsion d'un *enfant vivant, bien conformé qui vit 15 minutes*. Le placenta présente des traces de décollement avec caillots.

Comme on le voit, ces deux observations contiennent en elles la réponse aux objections que l'on pourrait formuler. Il s'agit bien d'une localisation utérine de la crise nitritoïde ; on élimine rapidement les autres causes possibles d'avortement : ce n'est pas la *simple expulsion d'un fœtus mort* ; dans les deux cas, il s'agissait d'un fœtus vivant et bien conformé ; de plus, le placenta est normal, on ne peut donc pas parler d'*exaltation biotropique du tréponème* au cours d'une syphilis conceptionnelle. Enfin, la crise de vasodilatation qui a primitivement été généralisée est venue secondairement atteindre le placenta puisqu'il y a eu *hémorragie* utérine (extériorisée), et placentaire (visible après expulsion du délivre). Ces faits signent le diagnostic. Pourquoi cette crise a-t-elle frappé l'utérus ? Il semble logique de faire entrer en ligne de compte des lésions nerveuses qui, chez la seconde malade, dystrophique héréditaire, étaient particulièrement vraisemblables.

CHAPITRE VI

LA CRISE NITRITOÏDE RENALE HEMATURIQUE

L'accident de vaso-dilatation, en se localisant dans le territoire rénal, va déterminer une hémorragie qui s'extériorisera sous forme d'hématurie. C'est donc plutôt en général un symptôme, entre autres, de la forme hémorragique de la crise nitritoïde. Dans ce domaine, nous résumerons une observation de M. MILIAN, où l'élément hématurique s'accompagne de multiples hémorragies d'autres organes.

OBS. 1. — Une jeune fille de 24 ans, pesant 48 kgs, est atteinte d'une syphilis secondaire avec Wassermann +++ en janvier 1919. Elle est mise au novarsénobenzol dont elle reçoit une première série, avec total de 4 gr. 90 assez bien tolérée; puis une seconde série (dose totale 4 gr. 05), moins bien tolérée que la première : la malade accuse des céphalées et surtout une *asthénie* progressive. La troisième série est très mal tolérée : en dehors des céphalées, de l'asthénie, on note une réapparition des accidents syphilitiques dès les premières doses, comme si la malade était devenue arséno-résistante; on poursuit la série jusqu'à deux fois 0.90. A cette dose, la malade vomit et fait des hémorragies multiples : elle refuse alors tout traitement pendant 4 mois.

Elle entre à l'hôpital au début de 1920. Elle a encore

des accidents syphilitiques secondaires en évolution. Mais un véritable *syndrome surrénal* ébauché déjà au cours de sa 3^e série de 914 s'est maintenant nettement développé : il existe une pigmentation cutanée siégeant surtout sur l'emplacement des éléments de syphilides qui avaient caractérisé la récidive au cours de cette 3^e série. La malade accuse une lassitude extrême ; elle a cessé tout travail depuis trois mois ; elle se plaint de troubles gastro-intestinaux. La tension artérielle est à 14/7. La ligne blanche surrénale est nettement trouvée.

On institue alors une série de 20 cyanures de mercure qui améliorent l'état général et les accidents syphilitiques : mais ceux-ci n'ayant pas complètement disparu, on décide de reprendre le 914. Dès la première dose de 0.30, la malade accuse 2 minutes après l'injection un malaise très vif : face congestionnée, violacée, douleurs épigastriques avec nausées, céphalée intense ; des vomissements surviennent ensuite. Après 20 minutes, les phénomènes de vaso-dilatation de la face font place à une intense pâleur ; la température monte à 39°4, la tension tombe à 10/5. Deux heures après l'injection, apparaissent des hémorragies gingivales et, pendant l'après-midi et la nuit, elles vont persister, s'accompagnant de diverses hémorragies viscérales : intestinale (meloena), rénale (hématurie), et enfin utérine. Il existe de plus des éléments purpuriques cutanés en divers points antérieurement traumatisés (sièges des anciennes piqûres intra-veineuses). La patiente accuse des *douleurs lombaires très pénibles*.

En 48 heures tous ces phénomènes cèdent. Mais plus tard, ils reprendront intégralement à l'occasion d'un nouvel essai thérapeutique et malgré une énergique préparation par l'adrénaline intra-veineuse et intra-musculaire (médicament auquel la malade ne réagit du reste que très faiblement).

Nous n'insisterons pas sur l'intérêt de cette observation, à divers points de vue. Pour celui qui nous intéresse ici, elle réalise un exemple de crise nitri-

toïdes viscérales multiples, dont une rénale, succédant à une crise grave généralisée ; mais le point remarquable de cette observation, c'est le développement de cette insuffisance surrénale, cliniquement évidente, en même temps que la syphilis devenue arséno-résistante récidivait en accidents secondaires. Il devient logique dès lors d'attribuer à cette même syphilis les altérations du système sympathico-surrénal qui ont permis le développement de ces crises ; les mêmes faits qui ont expliqué nos précédentes observations se retrouvent ici, mais tout particulièrement nets, et l'on peut dire que les lésions syphilitiques du système sympathico-surrénal *se sont établies sous nos yeux*.

Nous avons décrit un tableau très complexe où l'élément hématurique était un peu perdu dans la multiplicité des localisations.

Dans un cas de M. GUGEROT cependant, le tableau se localise nettement sur le rein :

OBS. 2. — Un confrère atteint de tuberculose fibreuse, avec poussées congestives et fébriles, du poumon. se met à un traitement anti-syphilitique, qu'il se fait du reste lui-même, pour des gommes musculaires du bras (qui se révéleront plus tard comme tuberculeuses). Il s'injecte 0.15, 0.30, 0.45 de 914. Dès la première injection : douleurs lombaires, rougeur du visage. A la 3^e, la congestion de la face s'accuse, les douleurs lombaires deviennent intenses et une heure après le sujet fait une hématurie. Huit jours après, il s'injecte 0.45, après un mmgr. d'adrénaline et il se produit encore une congestion de la face durant 5 minutes, et des douleurs lombaires persistant pendant 24 heures, pénibles au début, et suivies d'une hématurie qui se prolonge pendant 12 heures.

Devant ces faits, on soupçonne une tuberculose latente des reins et on recherche dans les urines le B.K.; mais trois inoculations du culot de centrifugation restent négatives.

Le fait qu'il n'existait aucune tuberculose rénale antérieure nous permet donc d'écarter une aggravation, une activation biotropique de cette affection par le 914.

Une question se pose alors : pourquoi le sujet a-t-il localisé les accidents vaso-dilatatoires sur son rein ? Sans doute, son plexus rénal était-il touché par la tuberculose ; cela n'a rien d'étonnant quand on pense aux étroites connexions qui relient cette portion du sympathique, particulièrement, aux capsules surrénales. Or, celles-ci pouvaient bien avoir été atteintes chez ce malade comme semblent l'indiquer les douleurs lombaires violentes qu'il ressentait (nous verrons plus bas la signification vraisemblable de ces douleurs) à chaque injection, même quand il n'y avait pas encore hématurie consécutive. Cette atteinte des surrénales n'est du reste pas pour nous étonner, si nous nous rappelons sa fréquence au cours de la tuberculose pulmonaire ; elle peut se manifester cliniquement par une insuffisance surrénale discrète, ou rester latente : on ne la découvre qu'à l'autopsie, les lésions que l'on rencontre alors peuvent aller de la sclérose la plus minime à la fonte caséuse de la glande.

Nous avons noté dans ces deux observations des *douleurs lombaires* importantes : ce fait est très fréquent, presque constant dans les cas de crise nîritoiïde sérieuse ; ces douleurs correspondent aux capsules surrénales qui subissent une véritable sidération par le novar comme l'indiquent les symptômes surrénaux qui accompagnent ces crises. Il ne faut pas les prendre pour des douleurs symptomatiques de l'atteinte du rein par l'accident vaso-dilatatoire, car on les rencontre dans de nombreux cas où il n'y a pas d'hématurie consécutive.

CHAPITRE VII

LES CRISES NITRITOÏDES DIGESTIVES

Les phénomènes digestifs qui accompagnent la crise nitritoïde banale sont bien connus et pour ainsi dire constants. Mais il peut arriver que le système sympathique correspondant à un territoire digestif bien déterminé soit lésé, et on assiste alors à une crise qui peut, par ses symptômes prédominants, réaliser une forme purement digestive.

Dans ces cas, il s'agit souvent de formes syncopales avec facies décoloré, terreux ; ou tout au moins de formes où la congestion primitive fait vite place à une pâleur importante du visage au moment où l'afflux sanguin se porte sur les viscères abdominaux. Nous avons vu une crise d'asthme associée à une crise abdominale où ce phénomène était nettement constatable. Nous en rapprocherons un cas de M. MILIAN où l'atteinte abdominale est isolée.

OBS. 1. — Un homme reçoit une injection de novar et ressent presque immédiatement un goût d'éther dans la bouche, avec fourmillement des extrémités, et « *sensation de pesanteur juste au siège du plexus solaire* », tous ces phénomènes pendant l'injection. Celle-ci est suspendue un moment puis reprise ; surviennent alors une petite toux sèche, avec oppression, tendance syncopale, ralentissement du pouls qui s'efface peu à peu, sensation

de barre épigastrique. Ces phénomènes s'améliorent de nouveau par un arrêt de l'injection, mais font place à une diarrhée subite qui traduit une importante exsudation séreuse intestinale, résultat de la vaso-dilatation abdominale réalisée aux dépens des vaisseaux craniens qui manifestent leur anémie par la tendance syncopale et la pâleur du visage.

Signalons encore les hémorragies qui marquent, dans certains cas, la localisation digestive de la crise : hématomèse ou hémorragies intestinales ; mais il s'agit plutôt ici de la forme spéciale, hémorragique, de la crise nitritoïde banale dont nous avons donné une observation au précédent chapitre.

Nous allons maintenant rapporter l'observation d'un malade qui a été suivi dans le service de M. MILLIAN. Cette observation nous paraît réaliser un exemple de ces accidents mixtes produits par le novar : à la fois vaso-dilatation localisée d'origine toxique et activation biotropique immédiate, que nous avons signalés plus haut. Il s'agit d'une *localisation pancréatique*.

OBS. 2. — M. H..., âgé de 24 ans, entre dans le service le 4 décembre 1933, à 9 heures du matin pour crise nitritoïde survenue au cours d'une injection de 914. Le sujet atteint de laryngite syphilitique avec Wassermann+++ a reçu un traitement mixte mercuro-arsenical : arquéritol, et 0.15, 0.30 de novarsénobenzol à huit jours d'intervalle. A cette dernière injection, le malade fait un malaise fébrile, si bien que la 3^e injection, qui a lieu avant son entrée dans le service est encore de 0.30. Celle-ci est à peine terminée que le malade s'effondre comme une masse « foudroyé ». Il devient violet, le visage gonflé, les lèvres hypertrophiées ; le pouls est imperceptible. Pas de vomissements, mais une selle immédiate, impérieuse. Il reçoit 1 mmgr. 5 d'adrénaline I.M. associée

à l'ouabaïne, à l'oxygène sous-cutané et à l'adrénaline per os.

Au bout d'une heure, son état n'étant pas amélioré, il est admis dans le service : il est cyanosé, anxieux, asthénique, la respiration est rapide et superficielle. La température est à 38°4, le pouls imperceptible, la tension artérielle impossible à prendre au Pachon, l'index oscillométrique étant nul. Les extrémités sont cyanosées. La connaissance est intacte : le sujet exprime d'une voix cassée la sensation d'angoisse et de froid qu'il ressent. On pratique alors une injection intra-veineuse de 1/3 de mmgr. d'adrénaline, plus 1 mgr. I.M., associé à l'huile camphrée.

Vers 11 heures, amélioration, la cyanose diminue ; mais l'*asthénie* est absolue, le malade est inerte dans son lit ; il accuse des *douleurs lombaires*.

La respiration reste difficile ; la soif est vive. Mais le pouls reparait et l'on peut au Pachon trouver une tension maxima de 9, et au Vaquez, de 7 1/2. Pas de signes d'auscultation perceptibles ; la *raie blanche* est trouvée assez nettement. Les pupilles dilatées légèrement, réagissent bien à la lumière. Il n'y a aucun signe d'atteinte cérébrale ni péritonéale. Les urines sont très rares, presque supprimées (quelques cm³). On répète dans la journée les injections I.M. d'adrénaline, associées aux toniques cardiaques (digitaline).

Le lendemain, l'état général s'est amélioré, mais la respiration reste superficielle, le pouls est mou, la T.A. à 12/8 au Pachon, les bruits du cœur assourdis. Mais surtout depuis 2 heures du matin s'est installé un *hoquet*, pénible, fréquent ; le malade a *vomi* et a eu 5 à 6 *selles légèrement sanglantes* dans la nuit. Les urines sont rares, contiennent 1 gr. 50 d'albumine, pas de sucre. Il existe maintenant des symptômes nouveaux qui attirent l'attention sur le tube digestif : le ventre est météorisé, très douloureux, douleur diffuse à maximum épigastrique, sans contracture. L'adrénaline I.M. est renouvelée dans la journée plusieurs fois, associée à l'huile camphrée.

Le 6, les phénomènes généraux graves persistent,

alarmants : asthénie extrême, voix cassée, anxiété ; le hoquet a persisté la nuit empêchant tout sommeil, les douleurs lombaires sont intenses, obligeant le malade à rester sur le côté gauche ; la diarrhée persiste, non sanglante (3 ou 4 selles liquides la nuit), le pouls est à 116, la tension artérielle à 12/8. La douleur abdominale persiste diffuse, avec un maximum épigastrique gauche (point du plexus solaire), ainsi que le météorisme. Le malade reçoit une injection lente et diluée d'adrénaline dans le sérum physiologique réchauffé à 20°. Au début de l'injection, le pouls tombe à 80 ; le sujet un peu pâle, accuse un mieux sensible ; mais le pouls s'accélère ensuite à 130 et l'on arrête l'injection après introduction d'environ 3/4 de mmgr. d'adrénaline. Une amélioration légère est notée dans l'après-midi.

Le 7, les phénomènes généraux sont stationnaires, le hoquet est moins fréquent, mais il y a incontinence des sphincters.

Le 8, le pouls est meilleur, mais l'asthénie reste considérable. Les douleurs lombaires ont disparu ; l'abdomen est peu douloureux mais reste ballonné ; la diarrhée persiste abondante. La langue est maintenant rôtie. Les urines sont reparues (1000 cm³), hautes en couleur, contenant de l'albumine (traces). Un dosage d'urée est pratiqué et donne le chiffre de 1 gr. 80. Le malade reçoit un traitement mixte, extrait surrénal, hypophyse, adrénaline associés à la morphine qui amène une sédation de l'angoisse.

Le 9, l'état général s'aggrave, l'asthénie persiste aussi intense, le hoquet est incessant (18 par minute), les réflexes disparaissent, l'abdomen est douloureux et ballonné ; tension artérielle 12 1/2/7. Soupçonnant alors un accident syphilitique possible surajouté, on lui fait en plus de l'adrénaline, une injection intra-veineuse de cyanure de mercure.

Le 10, le collapsus cardio-vasculaire s'accuse : facies livide, pouls incomptable, bruits du cœur assourdis, extrémités refroidies, respiration rapide, superficielle.

La mort survient par syncope dans le courant de l'après-midi.

Autopsie. — Poumons congestionnés, œdème léger aux bases. Foie et vésicule sensiblement normaux, 1385 gr. Cœur normal. Rate ferme, 265 gr.

Pancréas énorme et dur. Adhérent partout, difficile à disséquer. Nombreux îlots ovalaires de graisse jaune. Poids 350 gr. (pour ce qui a pu être enlevé). Le pancréas est transformé en une masse bigarrée d'îlots jaunâtres, caséeux, d'autres noirâtres, d'autres hémorragiques (vers la queue de l'organe). A la partie moyenne : masse jaunâtre. En d'autres points îlots de congestion, mêlés aux îlots graisseux.

Cysto-stéato-nécrose sur le méso-côlon et le péritoine pariétal. Pas de liquide dans le péritoine. Rein normal (congestion médullaire légère). Estomac normal. Intestin : quelques ecchymoses au début du grêle.

Les *coupes histologiques* pratiquées sur le pancréas n'ont pas permis de déceler des lésions antérieures du parenchyme ; elles ont confirmé le diagnostic de pancréatite hémorragique aiguë.

Voici donc des faits extrêmement complexes et assez difficiles à interpréter de prime abord. Au début, les accidents étaient bien ceux d'une crise nitritoïde généralisée, à forme syncopale, avec ses manifestations digestives et son tableau d'insuffisance surrénale aiguë. Mais devant la persistance des phénomènes au delà de 36 heures, il fallait en trouver ailleurs l'explication.

Cliniquement, le diagnostic de pancréatite hémorragique ne peut être porté ; mais le point douloureux solaire, le météorisme avaient attiré l'attention sur les viscères abdominaux ; ce n'est qu'à l'autopsie que l'organe atteint fut reconnu être le pancréas. Que s'était-il donc passé ? La première hypothèse fut celle de crise nitritoïde localisée au pancréas ; et certes,

elle a dû exister réellement au début et entrer pour une part dans la formation des hémorragies et dans la symptomatologie solaire. Mais elle ne suffit pas à expliquer les lésions si profondes de la pancréatite hémorragique. C'est alors que l'hypothèse d'une *activation biotropique directe immédiate* survenant sur une crise de vaso-dilatation du pancréas fut envisagée. Pour l'admettre, il convient d'éclaircir plusieurs points : d'abord, il faut que le tréponème soit susceptible de provoquer la pancréatite hémorragique à lui seul ; or, des faits semblables ont été signalés, un cas constaté chirurgicalement a été guéri par un traitement antisypilitique. Ce point admis, il faut encore accepter la possibilité d'une activation immédiate d'un processus infectieux au cours même d'une injection médicamenteuse. M. MILIAN a insisté sur différents faits qui montrent bien l'existence de ce phénomène, pour étonnant qu'il soit a priori ; c'est là une notion capitale, à notre sens ; car non seulement, elle explique le cas que nous venons d'exposer, mais encore elle vient éclaircir d'autres faits que nous aurons ultérieurement à envisager.

CHAPITRE VIII

LES CRISES NITRITOIDES DU SYSTEME NERVEUX

Ces accidents nous semblent relever d'une pathogénie mixte ; c'est pourquoi nous les rapprochons de la crise pancréatique que nous venons de décrire. Nous n'insisterons du reste que fort peu sur eux, car il semble qu'ici l'accident vaso-dilatateur, s'il existe sûrement, est rapidement masqué par des phénomènes d'activation syphilitique qui dominant le tableau clinique.

L'apoplexie séreuse, le grand accident nerveux du 914, a été amplement décrit et étudié ; nous renvoyons pour sa description clinique et son étude pathogénique détaillées à la thèse du Docteur SKWIRSKY. Cet auteur admet qu'il s'agit d'une crise nitritoïde localisée au cerveau, et en rapport avec des lésions antérieures syphilitiques ou autres du système encéphalo-sympathique. Cette pathogénie semble, en effet, bien établie, mais ne paraît plus suffire à elle seule à expliquer l'évolution si particulière des accidents. Au facteur toxique, il semble en effet devoir s'ajouter, si nous rapprochons ces faits de notre observation précédente, un élément biotrope direct. « Il est très possible, dit M. MILIAN, que l'apoplexie séreuse relève d'une invasion de la syphilis dans les territoires cérébraux, principalement dans les centres vaso-moteurs. »

Comment se présente schématiquement le tableau clinique de l'apoplexie séreuse ? Après un intervalle de latence de trois jours, survient une véritable crise nitritoïde avec facies congestionné et tuméfié, malaise général, céphalée intense dès le début. Dans les délais habituels, cette crise s'amende ; mais l'état général s'aggrave : le facies est grippé, péritonéal, un syndrome surrénal aigu s'installe et les *phénomènes nerveux* apparaissent, à la céphalée devenue très violente, s'ajoutent des *convulsions épileptiformes* qui traduisent l'atteinte cérébrale.

Si donc les symptômes du début relèvent nettement de la vaso-dilatation, il paraît bien évident que celle-ci cède rapidement ; et alors l'analogie avec le cas précédent devient frappante : les accidents, au lieu de s'amender, s'aggravent ; la localisation seule en diffère. L'hypothèse d'une encéphalite syphilitique aiguë par activation biotropique semble donc bien justifiée ; d'autant plus qu'il s'agit souvent de malades ayant un système nerveux antérieurement touché par la syphilis, ces lésions expliquant à la fois la localisation de la vaso-dilatation nitritoïde du début et l'activation du tréponème à leur niveau. Cette hypothèse aura une conséquence thérapeutique intéressante, comme nous le verrons plus loin.

Les autres crises nitritoïdes localisées au système nerveux qui ont été décrites semblent bien relever d'une pathogénie mixte analogue.

Nous rapporterons une observation de M. GOUGEROT, concernant une *forme radiculaire et paraplégique* :

Il s'agit d'un malade de 45 ans, syphilitique depuis cinq ans, porteur de syphilides, avec Wassermann partiellement positif. Il n'a pas d'atteinte nerveuse cliniquement appréciable. Il reçoit 0.15, 0.30, 0.45 de novarseno-

benzol sans incidents, sauf une légère rougeur de la face durant deux à trois minutes. A la dose de 0.60, il fait une crise nitritoïde moyenne du visage et des *douleurs vives* dans les quatre membres, surtout dans les jambes, le long des sciatiques. La crise faciale ne dure que cinq minutes, mais les douleurs persistent si intenses que le malade marche difficilement : de plus les jambes fléchissent sous lui, il y a parésie. L'examen du malade couché montre la diminution de la force musculaire des membres inférieurs, les réflexes sont diminués, il y a de l'hyperesthésie cutanée, le réflexe cutané plantaire se fait en flexion. Cette paraplégie va en se précisant dans les heures suivantes. Elle persiste 4 jours, en s'améliorant jusqu'à guérison complète, alors que les douleurs ont cédé en deux jours.

Dans cette intéressante observation, l'accident vasomoteur général avec prédominance dans un territoire nerveux déterminé ne peut être mis en doute; à lui seul, il peut expliquer la rapidité d'apparition des phénomènes nerveux. Il semble possible, cependant, que chez cet ancien syphilitique, se soit surajoutée, dans le territoire des phénomènes vaso-dilatateurs, une activation rapide du tréponème expliquant la persistance des accidents pendant quatre jours.

Nous rapprocherons de ces faits l'observation, publiée par MM. MILIAN et PÉRIN, d'une malade faisant, au moment d'une injection de novar, une crise nitritoïde atténuée avec atteinte du moteur oculaire commun, se traduisant par une *paralysie de l'accommodation*; cette paralysie se manifesta cliniquement par une crise de myopie subite qui s'améliora dans la suite.

Comme on le voit, dans ces faits, l'accident vasodilatateur n'est pas pur; mais il existe, et a la valeur d'un véritable agent d'appel, en un point déterminé, d'accidents plus complexes.

CHAPITRE IX

LOCALISATIONS ARTICULAIRES ET CUTANÉES

Nous ne voulons pas terminer cette énumération des faits cliniques observés touchant les crises nitritoïdes localisées, sans signaler encore une observation de M. GOUGEROT qui constitue une véritable *forme articulaire*. Mais, ici encore, les accidents semblent mixtes : nitritoïdes et biotropiques associés :

Un malade de 32 ans syphilitique secondaire insuffisamment traité présente de la céphalée persistante nocturne. Il reçoit du 914 à doses croissantes bien tolérées d'abord ; puis 0.45 (répété deux fois), il fait une crise nitritoïde céphalique légère de cinq minutes. Mais elle s'accompagne de douleurs très vives dans les genoux, pieds, épaules, coudes, mains ; les articulations sont douloureuses, non tuméfiées. Après 1 h. 30, les douleurs diminuent, mais les articulations des genoux et des poignets sont le siège d'un léger œdème. Ces fluxions poly-articulaires durèrent deux jours. Huit jours après, nouvelle injection de 0.45 après adrénaline suivie aussi d'une poussée poly-articulaire durant 3 jours.

Le malade est de famille goutteuse, mais il n'a jamais eu de rhumatisme, ni de goutte caractérisée ; cependant il accuse quelques vagues douleurs antérieures.

Voici donc un fait à rapprocher des précédents; à la crise vaso-motrice du début s'associe une poussée poly-articulaire; sans doute, l'accident circulatoire s'est-il localisé sur les articulations pour constituer un point d'appel à l'exaltation biotropique d'un virus à prédestination articulaire comme semblent l'indiquer les antécédents du malade.

Enfin, nous rapprocherons des crises nitroïdes localisées certains faits curieux qui peuvent s'expliquer par une lésion sympathique limitée à un territoire cutané. Nous voulons parler des *urticaires localisés qui surviennent en un point fixe* toujours le même. Chez un malade de M. MILIAN, chaque injection de 914 provoquait automatiquement l'apparition d'urticaire en divers points situés sur la partie antérieure du thorax, et uniquement sur ces points, toujours les mêmes à chaque piqûre. Il ne s'agit pas, certes, là de crises nitritoïdes à proprement parler, mais de phénomènes en somme assez voisins et dont la répétition en un même point ne peut s'expliquer que par une lésion du système sympathique correspondant. Ces faits sont à rapprocher des *érythèmes fixes de l'antipyrine*, autre vaso-dilatateur qui produit des effets analogues dans un territoire que l'on peut supposer insuffisant quant à son innervation sympathique.

Enfin le 914 peut produire des poussées d'*urticaire généralisé* où l'on peut sans doute invoquer une pathogénie analogue, mais qui sont aussi parfois des accidents infectieux biotropiques.

★★

Nous arrêterons là cette étude clinique des cas connus actuellement de crises nitritoïdes localisées. Nous avons cherché à dégager des faits simples, d'abord décrits, l'importance de la lésion antérieure du sym-

pathique; en arrivant aux faits plus complexes, nous avons vu apparaître en plus des lésions sympathiques, une atteinte surrénale, cliniquement évidente dans la plupart des cas. On ne peut donc s'empêcher d'établir une profonde analogie entre les formes localisées et généralisées de la crise nitritoïde ; les premières éclairent singulièrement la pathogénie des secondes. La crise généralisée ne constitue pour ainsi dire qu'une extension de l'inhibition à tout le système sympathico-surrénal; et, comme dans les formes localisées, il faut que ce système soit antérieurement lésé pour permettre à l'action toxique élective du 914 de se manifester à la faveur d'une insuffisance fonctionnelle du régulateur du tonus vasculaire.

L'importance de l'atteinte sympathique ressort de toutes les observations de grandes crises graves généralisées : chez un de nos malades, nous avons pu noter un grand *livedo annularis généralisé*; récemment MM. SÉZARY et LAYANIE ont observé après traitement au 914, une insuffisance surrénale accompagnée aussi de *livedo* et d'*horripilation* généralisés; cette prédominance de l'inhibition du sympathique les a tellement frappés, qu'ils ont qualifié ces phénomènes de *sympathicoplégie*. Les exemples pourraient être multipliés; mais tel n'est pas le sujet de ce travail : nous avons cependant voulu rapporter ces faits qui confirment notre conclusion pathogénique touchant la crise nitritoïde généralisée.

CHAPITRE X

TRAITEMENT

Il sera *préventif* et *curatif*, ce dernier comportant un traitement immédiat de la crise et un traitement des lésions nerveuses sympathiques pour éviter si possible le retour des accidents à une reprise éventuelle ultérieure du traitement arsenical.

Le traitement préventif est celui de toute crise nitritoïde; nous n'y insisterons pas : il est bien connu. M. MILIAN a depuis longtemps indiqué que l'adrénaline devait être administrée dans les minutes qui précèdent l'injection aux sujets qui ont fait des petits accidents aux premières doses (céphalées, rougeurs de la face, malaises généraux avec sensation d'angoisse, nausées). De même on n'hésitera pas à prescrire le médicament quand on soupçonne le sujet de présenter des lésions plus ou moins importantes de son système endocrino-sympathique (vagotoniques habituels, asthénies, petits insuffisants surrénaux, Basedow même fruste, insuffisance poly-glandulaire si fréquente chez les sujets atteints d'une maladie chronique atténuée dans ses manifestations : dystrophie hérédo-syphilitique, tuberculose fibreuse peu évolutive, tuberculeux *cliniquement guéris*, et enfin chez les intoxiqués chroniques).

Comment allons-nous prescrire l'adrénaline chez ces sujets ? Comme nous le verrons plus loin, elle est

peu efficace sur le système vaso-moteur quand elle est prise *per os*. Nous chercherons donc à la faire absorber par voie muqueuse.

Un procédé commode que nous emploierons consistera à donner à notre sujet, 5 minutes avant l'injection, 20 gouttes de la solution aqueuse au 1/1000 (soit un milligramme d'adrénaline) sur un morceau de sucre qu'il laissera fondre lentement sous la langue. De cette façon, l'adrénaline est absorbée rapidement par la muqueuse buccale sans subir d'altération. Pour une action plus sûre on pourra faire 1/4 d'heure avant l'injection de 914, une injection intra-musculaire de 1 cc. de la solution aqueuse au 1/1000^e.

Le *traitement curatif* sera tout d'abord un traitement d'urgence dont l'objectif sera de réduire la vasodilatation intense produite par le toxique; à l'insuffisance sympathico-surrénale du sujet, nous opposerons la puissante action de l'adrénaline sur les terminaisons vaso-motrices. Dès les premiers cas publiés de crise nitritoïde, M. MILIAN préconisait ce traitement qui, actuellement, est employé universellement et presque toujours avec succès. Si dans certains cas exceptionnels, chez des sujets que M. MILIAN avait appelés autrefois *ectasophiles*, l'adrénaline ne donne qu'une faible réaction même aux fortes doses intra-veineuses, la plupart du temps elle amènera une rapide amélioration des accidents.

Par quelle voie la prescrirons-nous ? Nous utiliserons celle qui nous donnera la plus forte action cardio-vasculaire, puisque de toutes les propriétés de l'adrénaline c'est celle que nous voulons utiliser ici. A ce sujet, la vieille expérience clinique rejoint les travaux récents sur la pharmacodynamie de ce médicament. Dans son rapport au premier Congrès de Thérapeutique, M. DORLANCOURT énumère les diverses voies d'introduction de l'adrénaline dans l'économie :

par *voie digestive*, dit-il, le pouvoir vaso-constricteur du produit sur la muqueuse et sa destruction digestive associent leurs effets modificateurs à tel point que l'action vasculaire est *nulle*; par *voie sous-cutanée* la vaso-constriction locale est telle que la résorption est minime et l'action cherchée peu intense et inconstante, par contre l'action broncho-dilatatrice est conservée et cette voie d'introduction suffira pour traiter la crise asthmatiforme. C'est la *voie intramusculaire* qui donnera les réactions vasculaires suffisantes dans les cas légers; mais la plupart du temps on devra recourir à la *voie intra-veineuse* : celle-ci donne vraiment la puissante réaction que nous recherchons comme traitement héroïque des crises sérieuses. Chez la plupart des sujets, elle s'accompagne d'une forte réaction générale avec pâleur intense du visage, sensation d'angoisse précordiale qui peuvent impressionner au début le médecin. Mais les accidents nitritoïdes ne tardent pas à être influencés favorablement.

Quelles doses ferons-nous ? Nous commencerons par injecter un ou deux milligrammes d'adrénaline dans le muscle (1 ou 2 cc. de la solution aqueuse au 1/1000); puis *très rapidement* nous aurons recours à la voie veineuse si les accidents persistent ou s'aggravent. Nous injecterons d'abord des traces d'adrénaline suivant la technique de M. MILIAN : une seringue de 5 cc. aspire le contenu d'une ampoule de 1 cc. de la solution à 1/1000; le produit est rejeté, puis remplacé par 5 cc. de sérum physiologique. Nous avons alors une solution très étendue d'adrénaline, « rinçure de seringue » que nous injectons *lentement* au sujet. Si les accidents persistent, il ne faut pas hésiter à renouveler les injections en augmentant les doses. M. MILIAN insiste sur ce fait que ce procédé qu'il a préconisé comme *dose d'attaque initiale*, pourrait-on dire, de la crise nitritoïde se montre insuffisant dans les cas

graves. Il rapporte à ce sujet le cas d'un médecin syphilitique faisant une syncope secondaire à une crise nitritoïde et donnant depuis 3/4 d'heure l'impression d'une mort imminente; le médecin traitant ce confrère n'hésita pas à lui injecter *un milligramme* d'adrénaline dans la veine et cette dose formidable amena la guérison subite de la crise.

Avant d'atteindre cette dose exceptionnelle, on n'hésitera pas, si les faibles doses n'ont amené que peu d'amélioration, à injecter des dilutions progressivement croissantes : 1/10, 1/5 et même 1/2 mmgr. d'adrénaline en surveillant les réactions du sujet. Nous avons vu que ces doses fortes sont en particulier celles à employer en cas d'*œdème aigu du poumon* après 914; ce fait est du reste en accord avec les recherches des physiologistes qui ont montré que la vaso-constriction pulmonaire n'était obtenue que par les fortes doses, les doses faibles produisant au contraire la *vaso-dilatation* qui est responsable de certains cas d'œdème pulmonaire (M. MILIAN; M. ILIESCO). L'effet obtenu par l'injection intra-veineuse sera entretenu par des injections intra-musculaires de 1 mmgr. d'adrénaline répétées plusieurs fois dans la journée. En cas d'échec de l'adrénaline, ou dans les crises très graves, on pourra associer l'action vaso-constrictive de l'*extrait de lobe postérieur d'hypophyse* en injection intra-musculaire ou mieux *intra-veineuse* : on diluera une ampoule correspondant à l'extrait d'un lobe postérieur dans 250 cc. de sérum physiologique tiédi et l'on injectera l'ensemble lentement (en 20 minutes) dans la veine.

On pourra chez certains sujets, ou si la crise se prolonge un peu associer les *toni-cardiaques*.

En général, l'accident évolue en 24-36 h. vers la guérison; nous avons insisté sur le fait que quand il persiste au-delà de ce délai, il faut soupçonner chez un

syphilitique un accident biotrophique direct localisé dans le territoire de la crise. On observera alors avec soin les *modifications* qui peuvent survenir dans le *tableau clinique* et qui orientent vers le diagnostic. On n'hésitera pas alors à mettre le malade à un traitement anti-syphilitique. La plupart du temps, on aura recours au *cyanure de mercure* à la dose habituelle de 1 ctgr. intra-veineux répétée tous les jours. Nous avons vu que pour M. MILIAN, c'est là semble-t-il, la conduite à tenir dans les cas mixtes; on pourra, en particulier, l'essayer dans l'apoplexie séreuse. La crise passée, on étudiera le malade à fond, en particulier en ce qui concerne son système sympathique; on cherchera à améliorer les troubles endocriniens que l'on retrouvera souvent; si c'est un syphilitique (ce sera évidemment le cas le plus fréquent) et surtout s'il s'agit d'un dystrophique hérédo-syphilitique, un traitement intensif bismuthique ou mercuriel sera institué pour lutter contre les lésions nerveuses latentes extériorisées par la crise et dans certains cas après amélioration de ces lésions, on pourra *reprendre sans incident le traitement arsenical*. Il ne faudra pas perdre de vue cependant la toxicité du 914 et prendre les plus grandes précautions dans la progression des doses et la surveillance des injections (méthode lente « à la gaveuse », de M. MILIAN).

Ces faits méritaient, nous semble-t-il, que l'on insistât sur eux; nous voyons que là, comme toujours, une étude clinique minutieuse et une interprétation simple et rationnelle des faits peuvent aboutir à des sanctions thérapeutiques qui servent l'intérêt du malade beaucoup plus que des théories compliquées qui ont le défaut de s'écarter un peu de la vieille observation clinique qui freine tous les excès.

CONCLUSIONS

I. — Il existe des crises nitritoïdes localisées à divers territoires, cutanés, glandulaires et viscéraux : bras, paupières, glandes salivaires, poumon, utérus, rein, appareil digestif, etc.

II. — Ces crises sont caractérisées par une vasodilatation aiguë limitée à ces territoires et pouvant aller jusqu'à l'hémorragie.

III. — L'étude de ces crises montre l'importance, dans leur détermination, des lésions antérieures du système sympathique correspondant. Ces lésions permettent aux effets toxiques électifs du 914 sur le sympathique de se manifester dans une zone limitée, et pour une dose minime de produit.

IV. — Par extension, ces faits éclairent la pathogénie de la crise nitritoïde généralisée qui est en rapport avec une inhibition sympathico-surrénale.

V. — Dans certains cas, les crises localisées peuvent s'associer à une activation biotropique immédiate dans le même territoire.

VI. — Il y a lieu alors de mettre en œuvre un traitement mixte visant à la fois l'accident vaso-dilatateur (adrénaline) et l'accident biotropique (traitement anti-syphilitique, si le phénomène est en cause).

Vu :

LE DOYEN,
ROUSSY.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
GOUGEROT.

Vu et permis de l'Académie :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- BABALIAN. — Crise nitritoïde à type asthmatiforme. *Paris-Médical*, mars 1922.
- BABALIAN et JUSTER. — Du mécanisme physio-pathologique de la crise nitritoïde. *Revue de Médecine*, n° 6, 1923.
- BOURGEOIS (Pierre). — La notion d'intolérance viscérale en chimiothérapie. *Science Médicale pratique*, janvier 1935, n° 1.
- DORLANCOURT. — Etude pharmacodynamique de la résorption de l'adrénaline par les diverses voies de pénétration dans l'organisme et conclusions thérapeutiques. *Rapport du 1^{er} Congrès Français de Thérapeutique* (1933).
- GARNIER (Georges). — Les Erythèmes des arsénobenzènes. Thèse Paris, 1929.
- GOUGEROT. — Crises nitritoïdes viscérales par injections intra-veineuses de 914. *Paris-Médical*, 13 mai 1922, p. 393.
- Pathogénie et traitement des accidents de l'arsénothérapie. *Journal des Praticiens*, 1925, p. 737.
- La syphilis en clientèle.
- ILIESCO. — Un cas d'œdème pulmonaire aigu consécutif à un traitement par le néo-salvarsan. Guérison. Réunion dermatologique de Strasbourg du 8 juillet 1934. *Bulletin*, juillet 1934, p. 1488.
- LEVY-FRANKEL. — La syphilis du grand sympathique. *Annales des maladies vénériennes*, 1923, p. 1.
- MILIAN. — La crise nitritoïde. *Annales des maladies vénériennes*, janvier 1921.

- Communication initiale à la Société Française de Dermatologie. *Bulletin*, février 1911, p. 85.
 - L'adrénaline antagoniste du salvarsan. *Bulletin Société de Dermatologie*, novembre 1913.
 - L'aspect du 914. *Revue française de Dermatologie*, janvier 1932.
 - L'administration de l'adrénaline. *Paris-Médical*, 2 février 1918.
 - Crise nitritoïde localisée aux paupières. *Revue française de Dermatologie*, 1928, p. 607.
 - Le traitement préventif et curatif de la Crise nitritoïde. *Presse Médicale*, n° 65, du 13 août 1921.
 - La mort par œdème aigu du poumon après traitement par le 914. *Revue française de Dermatologie*, juillet 1930, p. 411.
 - La conjonctive arsenicale. *Paris-Médical*, 13 octobre 1921.
 - Pancréatite hémorragique au cours d'un traitement par l'arsénobenzol. *Bulletin de la Société de Dermatologie*, juin 1934, p. 914 et *Revue française de Dermatologie*, septembre-octobre 1934, p. 471.
 - Un cas d'intolérance absolue, tardive, au traitement arsenical. Crise nitritoïde avec hémorragies multiples. *Revue française de Dermatologie*, février 1935, p. 81.
 - Le biotropisme. Baillière, édit.
- MILIAN et GARNIER. — Apoplexie séreuse par le tréparsol. *Revue française de Dermatologie*, juin 1928.
- MILIAN, GIRAULD et DURET. — Toxicité du 914. *Bulletin de la Société de Dermatologie*, décembre 1912.
- MILIAN et LOTTE. — Erythème urticarien post-arsénobenzolique. *Revue française de Dermatologie*, février 1929.
- MILIAN et PERIN. — Paralysie arsénobenzolique de l'accommodation. *Paris-Médical*, 1921, p. 388.

- PAUTRIER et GLASSER. — Un cas de mort par œdème aigu du poumon à la suite d'injections de 914. *Société de Dermatologie*, Réunion de Strasbourg du 10 novembre 1929, *Bulletin*, p. 1169.
- PÉRIN (Lucien). — Contribution à l'étude de la médication arsénicale dans la syphilis. Thèse Paris, 1918.
- RAVAUT. — Les accidents produits par le novarsénobenzène. *Annales de Dermatologie et Syphiligraphie*, 1921, p. 494.
- SCHRAPF. — Du mécanisme antagoniste des nerfs vasomoteurs. *Presse Médicale*, 16 juillet 1924, p. 602.
- SCHMID. — Contribution à l'étude pharmacodynamique du novarsénobenzol. Thèse de Paris, 1932.
- SERGEANT. — La débilité surrénale et les accidents consécutifs aux injections de salvarsan. *Société Médicale des Hôpitaux*, 20 février 1914.
- SEZARY et LAYANIE. — Sympathicoplégie post-arsénobenzolique. *Bulletin de la Société de Dermatologie*, mars 1935, p. 491.
- CLÉMENT SIMON. — Discussion. Séance de la Société de Dermatologie du 21 juin 1934. *Bulletin*, juin 1934, p. 916.
- SKWIRSKY. — Apoplexie séreuse post-arsénicale. Thèse de Paris, 1930.
- TZANCK. — Immunité, intolérance, biophylaxie. Masson, éditeur.
- UNGAR. — Aperçu sur la physiologie du système nerveux végétatif. *Science Médicale Pratique*, janvier 1935, n° 1.

TABLE DES MATIERES

Publications antérieures	10
Introduction	13
<i>Première Partie. — GÉNÉRALITÉS.</i>	
Chapitre premier. — Définition	17
Chapitre II. — Énumération des crises nitritoïdes localisées actuellement connues	19
Chapitre III. — Pathogénie	21
<i>Deuxième Partie. — ÉTUDE CLINIQUE ET TRAITEMENT.</i>	
Étude clinique	33
Chapitre premier. — La crise nitritoïde brachiale ..	35
Chapitre II. — La crise nitritoïde localisée aux pau- pières	39
Chapitre III. — Crise nitritoïde à forme de sialorrhée sanglante	41
Chapitre IV. — Les crises nitritoïdes localisées à l'appareil pulmonaire	45
Chapitre IV. — Les crises nitritoïdes utéro-placen- taires	55
Chapitre VI. — La crise nitritoïde rénale hématurique	59
Chapitre VII. — Les crises nitritoïdes digestives....	63
Chapitre VIII. — Les crises nitritoïdes du système nerveux	69
Chapitre IX. — Localisations articulaires et cutanées	73
Chapitre X. — Traitement	77
Conclusions	83
Bibliographie	85

